

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. Dr. C.-M. Kirsch)

**Leukozyten-Szintigraphie mit
Tc-99m-markierten Antikörperfragmenten (MN3 Fab´)
bei Verdacht auf Gelenkinfektionen**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2007

vorgelegt von Jaradat Hamzeh
geboren am 05.08.1975 in Irbid/ Jordanien

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	3
2	Einleitung	7
2.1	Gelenkinfektionen in der Orthopädischen Chirurgie.....	7
2.2	Nuklearmedizinische Diagnostik von Gelenkinfektionen	10
2.3	Fragestellung	12
3	Material und Methodik.....	13
3.1	Patientenkollektiv	13
3.2	Nuklearmedizinische Untersuchungen.....	14
3.3	Vergleichsbefunde zur Diagnosesicherung.....	15
3.4	Statistische Auswertung.....	16
4	Ergebnisse	17
4.1	Prävalenz septischer Erkrankungen.....	17
4.2	Charakteristische Befunde der Leukozyten-Szintigraphie.....	18
4.3	Diagnostische Aussagekraft im Gesamtkollektiv.....	26
4.4	Diagnostische Aussagekraft bei Hüftgelenkerkrankungen	27
4.5	Diagnostische Aussagekraft bei Hüftgelenkprothesen.....	28
4.6	Diagnostische Aussagekraft bei Kniegelenkerkrankungen	29
4.7	Diagnostische Aussagekraft bei Kniegelenkprothesen	30
4.8	Verträglichkeit der Untersuchung.....	30
5	Diskussion.....	31
5.1	Patientenkollektiv und Studiendesign.....	31
5.2	Vergleich mit Literaturergebnissen.....	32
5.3	Sonstige nuklearmedizinische Entzündungsdiagnostik.....	37
5.4	Arzneimittelsicherheit und Strahlenexposition.....	40
5.5	Limitationen.....	41
6	Schlussfolgerungen.....	43
7	Literaturverzeichnis	44
8	Tabellenverzeichnis	48
9	Abbildungsverzeichnis.....	49
10	Abkürzungsverzeichnis.....	50
11	Danksagungen	51
12	Lebenslauf	52

1 ZUSAMMENFASSUNG

Zielsetzung:

Bei orthopädischen Gelenkersatzbehandlungen sind Infektionen eine seltene, aber aufwändig zu versorgende Komplikation. Häufig ist die Diagnose einer septischen Prothesenlockerung schwierig zu etablieren. Tc-99m-markierte Antikörper gegen Leukozyten haben sich als hilfreich bei der Diagnostik von Knochen- und Weichteilinfektionen erwiesen. Die Anwendung von Fab-Fragment-Antikörpern gegen Granulozyten (MN3 Fab' Sulesomab) zur Immunszintigraphie hat ein geringeres allergenes Potential als der Einsatz herkömmlicher kompletter monoklonaler Antikörper. Allerdings gibt es bisher nur wenige Daten zur diagnostischen Aussagekraft bei orthopädischen Infektionen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, mit welcher Genauigkeit die Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-markierten Antikörperfragmenten bei Verdacht auf Gelenkinfektionen, insbesondere zur Unterscheidung von septischen und aseptischen Prothesenlockerungen, eingesetzt werden kann.

Methodik:

Diese retrospektive Analyse basiert auf den Untersuchungsergebnissen von 78 Patienten (39 Frauen, 39 Männer, Alter 24 – 87 Jahre), die im Zeitraum von 1998 bis 2002 in der Orthopädischen Universitätsklinik wegen Verdachtes auf Gelenkinfektion versorgt und mit insgesamt 105 Leukozyten-Szintigraphien in der Klinik für Nuklearmedizin untersucht worden waren. Eine abschließende Diagnose konnte durch intraoperative, histologische, mikrobiologische, laborchemische oder röntgenologische Befunde sowie gegebenenfalls den weiteren klinischen Verlauf gesichert werden. In 61 Fällen bestanden Erkrankungen des Kniegelenkes: 32 Fälle mit Infektverdacht bei Kniegelenk-Totalendoprothese (TEP), 3 Fälle mit Infektverdacht bei Schlittenprothesen und 26 Fälle vor Knie-TEP-(Re)-Implantation. In 44 Fällen lagen Erkrankungen des Hüftgelenkes vor: 34 Fälle mit Infektverdacht bei Hüftgelenk-TEPs, 4 Fälle mit fraglichen Arthritiden und 6 Fälle mit Infektverdacht bei Girdlestone-Hüften vor TEP-Re-Implantation. Zusätzlich zur üblichen Dreiphasen-Skelettszintigraphie

erfolgte die Anfertigung von Leukozyten-Szintigraphien 4-6 h p.i. und 24 h p.i. nach Gabe von 740 MBq Tc-99m-Sulesomab (Leukoscan®). Die visuelle Beurteilung der Bilder erfolgte geblindet durch zwei erfahrene Nuklearmediziner. Die diagnostischen Testparameter (Sensitivität, Spezifität, diagnostische Genauigkeit und prädiktive Werte) wurden durch Vergleich der Ergebnisse der Leukozyten-Szintigraphie mit der abschließenden Diagnose ermittelt.

Ergebnisse:

Im Gesamtkollektiv lagen in 39 von 105 Fällen (37%) septische Gelenkprozesse vor. Sensitivität, Spezifität, diagnostische Genauigkeit, positiver und negativer prädiktiver Wert lagen bei 90%, 70%, 77%, 63% und 92%. Im Subkollektiv von Patienten mit Knie-TEPs lagen die entsprechenden diagnostischen Testparameter bei 100%, 43%, 63%, 48% und 100%, für Patienten mit Hüftgelenk-TEP bei 63%, 100%, 91%, 100% und 90%. Die Spezifität der Untersuchung war bei Erkrankungen des Hüftgelenkes höher als bei den Kniegelenkerkrankungen. Am Kniegelenk führten synovialitische Reizzustände gehäuft zu falsch positiven Befunden. Nach dem Einsatz von Tc-99m-Sulesomab wurden keine unerwünschten Wirkungen, wie etwa akute allergische Reaktionen, beobachtet.

Schlussfolgerung:

Die Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-markierten Antikörperfragmenten ist eine risikoarme nicht-invasive Untersuchung. Septische Gelenkprozesse werden mit hoher Sensitivität (90%) nachgewiesen. Ein positiver Befund in der Leukozyten-Szintigraphie ist allerdings nicht beweisend für einen Gelenkinfekt und bedarf weiterer Abklärung. Der hohe negative prädiktive Wert (92%) erlaubt es, bei unauffälliger Leukozyten-Szintigraphie mit hinreichender Sicherheit einen septischen Gelenkprozess auszuschließen. Da falsch negative Befunde stets im Zusammenhang mit einer Antibiose zum Zeitpunkt der Leukozyten-Szintigraphie auftraten, sollte diese Untersuchung möglichst vor Beginn einer Antibiotikatherapie durchgeführt werden.

Summary:

Leukocyte scintigraphy with Tc-99m-Leukoscan for the diagnosis of joint infections

Aim:

In orthopaedic joint replacements infections are a rare complication, but complex to care for. Often the diagnosis of septic prostheses loosening is difficult to establish. Tc-99m-labelled antibodies against leukocytes are useful for the diagnosis of bone and soft tissue infections. The application of Fab antibody fragments against granulocytes (MN3 Fab', Sulesomab) in immunoscintigraphy exhibits a lower allergenic potential than broadly used intact monoclonal antibodies. Currently only limited data are available on its diagnostic test performance in orthopaedic infections. The aim of this study was to analyse the accuracy of leukocyte scintigraphy using Tc-99m-labelled antibody fragments in suspected joint infections and for the differentiation between septic and aseptic prostheses loosening.

Methods:

This retrospective analysis is based on a series of 78 subsequent patients (39 males, 39 females, aged 24-87 years), who had been treated in the period from 1998-2002 in the Department of Orthopaedic Surgery because of suspected joint infection and had been referred for a total of 105 leukocyte scintigraphies to the Department of Nuclear Medicine. The final diagnosis was proven by intra-operative, histological, microbiologic, laboratory or radiographic findings or by clinical follow-up. Affections of the knee were present in 61 cases: 32 cases with a suspected infection of a total knee replacement, 3 cases with unicondylar knee prostheses, and 26 cases with suspected infection before (re)-implantation. In 44 cases, patients presented with hip affections: 34 cases with a suspected infection of a total hip replacement, 4 cases with suspected coxarthrosis, and 6 cases with a Girdlestone situation. In addition to the three-

phase bone scintigraphy a leukocyte scintigraphy was performed 4-6 h p.i. and 24 h p.i. using 740 MBq Tc-99m-Sulesomab (Leukoscan®). Two experienced nuclear medicine physicians blinded to clinical data performed visual interpretation of the images. The diagnostic test parameters (sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive value) were calculated after comparison of leukocyte scintigraphy with the final diagnosis.

Results:

In the total patient population septic joint processes were present in 39 of 105 cases (prevalence 37%). Sensitivity, specificity, accuracy, positive and negative predictive value were 90%, 70%, 77%, 63% and 92%, respectively. In the subpopulation of patients with total knee replacement the corresponding values were 100%, 43%, 63%, 48%, and 100%. Patients with total hip replacement exhibited test parameters of 63%, 100%, 91%, 100% and 90%, respectively. In total hip replacements specificity was higher than that of knee replacements. Synovial inflammations after total knee replacement often caused false positive results. No adverse events like allergic reactions were observed after application of Tc-99m-sulesomab.

Conclusion:

Leukocyte scintigraphy using Tc-99m-labelled antibody fragments is a save and non-invasive examination. Septic joint affections are detected with high sensitivity (90%). However, a positive finding of a leukocyte scintigraphy does not prove a joint infection and needs further work-up. The high negative predictive value (92%) allows to exclude a septic joint process with sufficient accuracy, if the leukocyte scintigraphy is negative. Because false negative findings were always related to antibiotic therapy at the time of leukocyte scintigraphy, this examination should be performed preferably prior to initiation of that medication.

2 EINLEITUNG

2.1 GELENKINFEKTIONEN IN DER ORTHOPÄDISCHEN CHIRURGIE

Die moderne Gelenkersatztherapie stellt eine wesentliche Komponente in der Versorgung von Arthropathien dar und führt bei den allermeisten Patienten zur dauerhaften Schmerzlinderung und Verbesserung der Beweglichkeit.

Die Infektion einer Gelenkendoprothese ist dank der perioperativ systematisch angewendeten kurzfristigen antibiotischen Prophylaxe, der immer mehr verbreiteten Reinraumtechnik und einer durch Spezialinstrumente und chirurgische Erfahrung atraumatischen Operationstechnik zu einer relativ seltenen Komplikation geworden. Protheseninfektionen können sich sowohl als lokal begrenzte Beschwerden als auch als eine schwere systemische Allgemeinerkrankung manifestieren. Der Erfolg des Kunstgelenkersatzes kann dadurch gefährdet sein. Protheseninfektionen sind mit einer erheblichen Morbidität verbunden, schränken die Lebensqualität des Patienten ein und sind kostenaufwendig in der medizinischen Versorgung (Zimmerli 2004).

Infektionen von Gelenkprothesen können prinzipiell auf zwei Arten entstehen, entweder durch eine Prothesenkolonisation während der Implantation oder durch eine hämatogene Keimabsiedelung während einer Bakteriämie zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Operation (Steckelberg 2000).

In der Regel werden Protheseninfektionen in drei verschiedenen Kategorien (Tabelle 1) eingeteilt (Zimmerli 1995). Frühinfektionen manifestieren sich während der ersten 3-4 postoperativen Monate, meist mit deutlichen Entzündungszeichen. Sie gehen in der Regel von einer Wundinfektion oder einem infizierten Hämatom aus.

Demgegenüber sind sogenannte verzögerte Infektionen („delayed infections“ oder „low grade infections“), welche gering ausgeprägte Zeichen einer Entzündung zeigen, durch chronisch persistierende postoperative Schmerzen oder frühzeitige Prothesenlockerung innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre charakterisiert. „Low-grade“-Entzündungen werden zumeist durch Erreger niedriger Virulenz hervorgerufen, insbesondere durch *Staphylococcus epidermidis* (Zimmerli 1995). Solche Koagulase-negativen Bakterien produzieren Exopolysaccharide, die sie vor Phagozytose schützen und den Effekt

von Antibiotika mindern (Vaudaux 1985). Dadurch wird auch die Keimidentifizierung erschwert.

Hämatogene Infektionen sind selten und können prinzipiell jederzeit bei Gelenkprothesen auftreten. Meistens besteht ein akutes Entzündungsgeschehen, gelegentlich sogar mit eindeutigen Zeichen der Sepsis, so dass diese Art der Protheseninfektion meistens einfach diagnostizierbar ist.

Tabelle 1: Typen von Protheseninfektionen nach Zimmerli (1995)

Typ	Manifestationszeitpunkt	Entzündungsgrad
Frühinfektion	bis etwa 4 Monate postoperativ	Akute Entzündung
Verzögerte Infektion	1-2 Jahre postoperativ	Gering ausgeprägt
Hämatogene Infektion	jederzeit postoperativ	Akute Entzündung

Die Häufigkeit der Protheseninfektion ist je nach Art des betroffenen Gelenkes unterschiedlich. Bei offener Gelenkchirurgie, wie z.B. dem künstlichen Gelenkersatz von Knie- oder Hüftgelenk, beträgt die Infektionsrate <1,3% und steigt beim Ellenbogenersatz auf bis zu 7-9% (Zimmerli 1995). Die Inzidenz von Infektionen bei Hüft- und Kniegelenkprothesen ist abhängig vom Zeitintervall nach der Implantation. Sie beträgt im 1. postoperativen Jahr 6,5 pro 1000 Gelenkjahre, im 2. Jahr 3,2 und später 1,4 Infektionen pro 1000 Gelenkjahre (Steckelberg 2000).

Die Pathogenese von Implantatinfektionen wurde in den letzten Jahren umfassend untersucht. Experimentell konnte gezeigt werden, dass die Gegenwart eines Implantats als Fremdkörper die Infektanfälligkeit um einen Faktor von mehr als 10.000 erhöht (Zimmerli 1982). Pathogenetische Faktoren liegen einerseits beim Wirt und andererseits bei den Mikroorganismen. Das Implantat hat eine direkte lokale Wirkung auf den Wirt, indem der nicht-phagozytierbare Fremdkörper eine Störung der Funktion der extravaskulären Granulozyten bewirkt (Zimmerli 1984). Nicht nur dieses lokale Immundefizit, sondern auch körpereigene extrazelluläre Matrixproteine, wie z.B. Fibronectin,

spielen eine wichtige pathogenetische Bedeutung. Diese Proteine unterstützen und ermöglichen die Adhäsion von Staphylokokken an Plastik- und Metalloberflächen (Falcieri 1987).

Für die Entstehung und Ausbreitung einer postoperativen Protheseninfektion sind mehrere Faktoren von Bedeutung, wie z.B. die Schwere des Gewebetraumas und der begleitenden Weichteil-, Knochen- und Vaskularisationsschäden. Avitale Knochenfragmente und schlechte Durchblutung fördern die Entstehung einer Protheseninfektion. Weiterhin bestimmen die Virulenz des Erregers und die Abwehrlage des Patienten das Risiko einer Infektion. Eine schlechte Abwehrlage durch neoplastischen Erkrankungen, medikamentös induzierte Immunsuppression oder Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus begünstigen Ausbreitung und Persistenz eines Protheseninfektes. Wesentlichen Einfluss hat die Art der postoperativen Versorgung. Zeitgerechter Wechsel des ersten Verbandes und Entfernung der Drainagen bestimmen die Häufigkeit von septischen Komplikationen. Weiterhin werden Infekte nach Prothesenimplantation durch frühzeitige Mobilisation vermieden (Berbari 1998, Mangram 1999, Widmer 2001).

Häufig begleitet eine Gelenkinfektion den Patienten über Jahre hinweg mit wechselnd beschwerdefreien Intervallen. Selbst die Behandlung mit hoch effektiven Antibiotika kann die Prognose dieser Erkrankung häufig nicht günstig beeinflussen, da es sehr schwierig ist, am Ort des osteomyelitischen Geschehens ausreichend hohe, wirksame Antibiotika-Konzentrationen zu erzielen. Die osteomyelitischen Herde werden durch einen sklerotischen, schlecht durchbluteten Saum zum gesunden Knochen hin abgegrenzt, was die primären Ausheilungschancen verschlechtert (Zimmerli 1995).

Kleine Abszessherde können in einer Knochennarbe über Jahre hin bestehen bleiben und später immer wieder aktiv werden. Lokale entzündliche Veränderungen in der unmittelbaren Umgebung zementverankerter alloarthroplastischer Implantate im Bereich der Zement-Knochengrenze sind auch heute noch die häufigste Ursache für die frühzeitige Lockerung von implantierten Endoprothesen (Hirakawa 2004).

Vor dem Wechsel einer Endoprothese ist die präoperative diagnostische

Sicherung der septischen oder aseptischen Prothesenlockerung für die Planung des folgenden operativen Eingriffes von entscheidender Bedeutung. Diese Diagnosesicherung versucht man durch klinischen Verlauf, Röntgenbefund, intraoperative Abstriche, Histologie und Laborwerte (CRP und Blutbild) zu erreichen. Normale Laborwerte sprechen nicht unbedingt gegen einen Infekt (Zimmerli 2003).

Morphologisch orientierte bildgebende Verfahren wie Röntgen-Untersuchungen, Röntgen-Computertomographie (CT) und Kernspintomographie zeigen Limitationen in der Beurteilung von Protheseninfekten. Die planare Projektionsradiographie ist zwar bei Metallimplantaten anwendbar, kann jedoch keinen frühzeitigen Nachweis von Knocheninfekten leisten, die noch keinen Knochensubstanzverlust bewirkt haben (Goitz 1996). Insbesondere sind röntgenologische Veränderungen weder spezifisch noch ausreichend sensitiv bei „Low-grade“-Entzündungen (Wilde 1993).

Wegen des Auftretens von Aufhärtungsartefakten bei Metallimplantaten ist die CT-Diagnostik nur eingeschränkt einsetzbar. Die Beurteilbarkeit der Kernspin-Resonanztomographie wird durch die mit den Implantaten verbundenen Magnetfeldinhomogenitäten stark eingeschränkt und ist allenfalls mittels Spezialsequenzen möglich (Sofka 2002).

Aus diesen Gründen ergibt sich die Notwendigkeit, weitere diagnostische Verfahren zur Abklärung orthopädischer Infektionen einzusetzen.

2.2 NUKLEARMEDIZINISCHE DIAGNOSTIK VON GELENKINFEKTIONEN

2.2.1 Skelettszintigraphie

Die genannten Limitationen können teilweise durch die Skelettszintigraphie überwunden werden. Bei der Skelettszintigraphie werden als knochenaffine Radiopharmaka Tc-99m-markierte Phosphonate eingesetzt, die abhängig von der Osteoblasten-Aktivität in die Knochenmatrix eingebaut werden. Bereits bei beginnendem Kalksalzverlust, der im Röntgenbild nicht nachweisbar ist, kann die Skelettszintigraphie Knochenaffektionen darstellen (Collier 1993). Bei der Frage nach entzündlichen Knochenprozessen wird die Untersuchung in Drei-Phasen-Technik mit Darstellung von Perfusions-, Blutpool- und Minerali-

sationsphase durchgeführt (Gratz 2000).

Die Knochenszintigraphie ist hochsensitiv im Nachweis von osteoblastischen Veränderungen, aber unspezifisch. Eine mechanisch bedingte Funktionssteigerung der Osteoblasten, etwa bei einer aseptisch gelockerten Endoprothese, kann das gleiche skelettszintigraphische Bild hervorrufen wie eine Entzündung (Gratz 2000). Daher lässt sich auch mit Hilfe der Knochenszintigraphie keine sichere Differenzierung zwischen einer septischen oder aseptischen Lockerung erreichen. Ein pathologischer Befund in der Skelettszintigraphie erfordert eine weitere Abklärung (Palestro 1997).

2.2.2 Entzündungs-Szintigraphien

Bei der nuklearmedizinischen Entzündungsdiagnostik werden radioaktiv markierte autologe Leukozyten zur Szintigraphie eingesetzt. Man unterscheidet hierbei zwischen in-vivo- und in-vitro-Markierungen.

Für die in-vitro-Markierungen wird dem Patienten Blut entnommen und die Leukozyten nach Zellseparation mit In-111-Oxin (Segal 1976) oder Tc-99m-Hexamethylpropylen-Aminoxim (HMPAO) markiert (Peters 1986). Nach dieser Präparation erfolgt die Reinjektion der markierten Leukozyten. Diese aufwändige Untersuchungsmethode wird als Goldstandard der Leukozyten-Szintigraphie angesehen (Rini 2006). Die erforderliche Zellmarkierung ist jedoch sehr zeitaufwendig, bedarf geschulten Personals im Umgang mit Zellzubereitung und ist mit einem Infektionsrisiko verbunden (Rojas-Burke 1992).

Monoklonale Antikörper gegen Leukozyten erlauben die in-vivo-Markierung zur Entzündungsszintigraphie. Aufgrund der Bindung an spezifische Antigene auf der Oberfläche von Leukozyten eignen sich radioaktiv markierte Antikörper zur zellspezifischen Markierung und Darstellung von Knochen- und Weichteilinfekten. Zunächst wurde der komplette monoklonale Antikörper BW250/183 gegen das nicht-spezifisch kreuzreagierende Antigen von Granulozyten (NCA-95) zur in-vivo-Granulozytenmarkierung verwendet (Joseph 1988). Die Leukozyten-Szintigraphie mit diesem Antikörper wies eine hohe Sensitivität (91%) und Spezifität (82%) zur Detektion von Entzündungsherden auf (Berberich 1992). Allerdings treten gehäuft Immunreaktionen mit Bildung humaner Anti-Maus Antikörper (HAMA) bei immerhin 4% der Patienten auf, die

potentiell schwere allergische Reaktionen bei erneutem Einsatz muriner Antikörper hervorrufen können (Steinsträsser 1996).

Eine Weiterentwicklung war die Einführung von Antikörperfragmenten in die Immunszintigraphie. ^{99m}Tc -Sulesomab (Handelsname Leukoscan®) ist ein monoklonales Antikörper-Fab-Fragment (MN3 Fab'), das gegen das nicht-spezifisch kreuzreagierende Antigen von Granulozyten (NCA-90) gerichtet ist, welches auf aktivierten Granulozyten überexprimiert wird (Becker 1994). Wie aus dem kleineren Molekulargewicht des Antikörperfragmentes zu erwarten, ist die Clearance aus dem Blut höher als bei intakten Antikörpern. Weiterhin war seltener eine HAMA-Bildung zu beobachten (Becker 1994).

Die ersten Literaturergebnisse des Einsatzes von Tc-99m-Sulesomab in der Entzündungsdiagnostik berichteten über eine hohe Genauigkeit der Untersuchung (Becker 1994, Hakki 1997). Besonders betont wurde in den ersten Beschreibungen, dass schon eine Stunde nach Applikation des Tracers eine hohe Treffsicherheit erreicht sei (Becker 1994).

Die ersten Ergebnisse wurden aber durch neuere Publikationen relativiert, die niedrigere diagnostische Genauigkeiten beobachteten, insbesondere aufgrund von falsch positiven Befunden (Ivancevic 2002, Ryan 2002).

2.3 FRAGESTELLUNG

Die Arbeit befasst sich mit der retrospektiven Auswertung der Leukozyten-Szintigraphie in Bezug auf die Unterscheidung zwischen septischer und aseptischer Knie- und Hüftprothesenlockerung bzw. Gelenkinfektionen bei geplanter Prothesenimplantation. Im Rahmen dieser Arbeit wurden folgende Fragen behandelt:

1. Wie empfindlich kann die Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab septische Prozesse nachweisen?
2. Ist die Leukozyten-Szintigraphie spezifisch genug, um einen septischen von einem aseptischen Gelenkprozess zu unterscheiden?
3. Welche klinischen Konsequenzen ergeben sich aus den nuklearmedizinischen Befunden für die Chirurgie und Orthopädie?
4. Wie gut ist die Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab verträglich und welche Komplikationen sind zu beobachten?

3 MATERIAL UND METHODIK

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

In diese retrospektive Analyse wurden aufeinanderfolgende Patienten eingeschlossen, die von 1998 bis 2002 in der Orthopädischen Universitätsklinik wegen des Verdachtes auf einen septischen Gelenkprozess, insbesondere im Zusammenhang mit einer Knie- oder Hüftgelenkendoprothese, behandelt und zur Leukozyten-Szintigraphie überwiesen worden waren. Der Verdacht auf die Gelenkentzündung musste aufgrund von klinischen Befunden oder Ergebnissen bildgebender Untersuchungen (pathologischer Röntgen-Befund oder Skelettszintigraphie) gegeben sein. In die Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, zu denen eine abschliessende Diagnose aus Referenzbefunden gesichert werden konnte. Dazu dienten intraoperative und histologische Befunde, Laborergebnisse und mikrobiologische Untersuchungen sowie spätere Röntgenbilder und der weitere klinische Verlauf.

Insgesamt konnten 105 Leukozyten-Szintigraphien bei 78 Patienten (39 Frauen, 39 Männer) mit einem Alter zwischen 24 und 87 Jahren (Median: 62,9 Jahre) ausgewertet werden. In 61 Fällen bestanden Erkrankungen des Kniegelenkes: 32 Fälle mit Infektverdacht bei Kniegelenk-Totalendoprothese (TEP), 3 Fälle mit Infektverdacht bei Schlittenprothesen und 26 Fälle vor Knie-TEP-(Re)-Implantation. In 44 Fällen lagen Erkrankungen des Hüftgelenkes vor: 34 Fälle mit Infektverdacht bei Hüftgelenk-TEPs, 4 Fälle mit fraglichen Arthritiden sowie 6 Fälle mit Infektverdacht bei Girdlestone-Hüften vor TEP-Re-Implantation.

Es wurden folgende Untergruppen gebildet und separat analysiert:

- Gesamtkollektiv (105 Untersuchungen)
- Hüftgelenkerkrankungen (44 Untersuchungen)
- Verdacht auf septische Lockerung einer Hüft-TEP (34 Untersuchungen)
- Kniegelenkerkrankungen (61 Untersuchungen)
- Verdacht auf septische Lockerung einer Knie-TEP (32 Untersuchungen)

3.2 NUKLEARMEDIZINISCHE UNTERSUCHUNGEN

3.2.1 Skelettszintigraphie

Im Rahmen der regulären Abklärung des Verdachtes auf Gelenkinfektionen wurden alle Patienten mittels Skelettszintigraphie untersucht. Dazu wurden 500 MBq Tc-99m-DPD intravenös im Bolus appliziert und eine planare Sequenzszintigraphie in schneller Folge während der ersten Minute nach Injektion des Radiopharmakons über dem interessierenden Gelenk aufgenommen (Perfusionsphase). Dazu diente eine Standard-Gammakamera mit großem Gesichtsfeld, die mit einem „low energy all purpose“ (LEAP)-Kollimator ausgestattet war. Die Bilder wurden in einer Matrix von 64x64 Pixeln aufgenommen. Weiterhin wurden ab 5 Minuten post injectionem (p.i.) mit der gleichen Kamera planare Szintigraphien dieses Körperabschnittes in einer Bildmatrix mit 256x256 Pixeln aufgenommen (Poolphase). Nach Abwarten einer Verteilungszeit von etwa 3 Stunden wurden in der Mineralisationsphase Ganzkörper-Szintigraphien aus ventraler und dorsaler Sicht sowie bei Bedarf zusätzliche Teilkörper-Szintigraphien aus weiteren Projektionsrichtungen angefertigt. Diese Bilder wurden an einer Großfeld-Kamera mit Ganzkörperzusatz aufgenommen. Alle Bilder wurden in einer Graustufenskalierung auf Film dokumentiert. Zwei erfahrene Nuklearmediziner beurteilten im Konsens die Skelettszintigraphie.

3.2.2 Leukozyten-Szintigraphie

Die Leukozyten-Szintigraphien wurden mit dem kommerziell verfügbaren Radiopharmakon Tc-99m-Sulesomab (Leukoscan®) durchgeführt. Es handelte sich dabei um ein monoklonales Mausantikörperfragment eines kompletten IgG1-Antikörpers (IMMU-MN3). Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers erfolgte die Herstellung des Antikörpers in Hybridom-Technik durch Fusion von Mäuse-SP2/0-Myelom-Zellen mit Mäuse-Milz-Lymphozyten, nachdem die Mäuse zuvor spezifisch immunisiert wurden.

Die Antikörpermarkierung erfolgte in einer Direktmarkierung nach den Vorschriften der Packungsbeilage. Zu 0,31 mg des lyophilisierten monoklonalen Antikörper-Fab-Fragments wurden 1000-1500 MBq frisch eluierten Tc-99m-

Pertechnetats in etwa 2 ml isotonischer Kochsalzlösung gegeben. Anschließend wurde das Fläschchen in einer entsprechenden Bleiabschirmung ca. 5 min langsam geschüttelt. Die Menge des freien Pertechnetats betrug weniger als 1%. Das rekonstituierte Radiopharmakon wurde intravenös innerhalb von 30 Sekunden appliziert. Die applizierten Radioaktivitäten lagen zwischen 555 und 925 MBq. Die verabreichte Proteinmenge betrug etwa 0,25-0,3 mg des monoklonalen Antikörper-Fab-Fragments.

Nach etwa 3-5 Stunden sowie nach 24 Stunden wurden Ganzkörper-Szintigraphien aus ventraler und dorsaler Sicht angefertigt. Diese Bilder wurden an einer Großfeld-Kamera mit Ganzkörperzusatz unter Verwendung eines LEAP-Kollimators aufgenommen. Zusätzlich wurden jeweils planare Szintigraphien des interessierenden Gelenkbereiches aus seitlicher Projektion aufgenommen. Alle Bilder wurden in einer Graustufenskalierung auf Film dokumentiert. Zwei erfahrene Nuklearmediziner beurteilten im Konsens die Leukozyten-Szintigraphie ohne Kenntnis des histologischen beziehungsweise mikrobiologischen Befundes oder der Laborwerte bzw. des klinischen Verlaufes. Zur visuellen Beurteilung wurden folgende Anhaltspunkte berücksichtigt: Intensität der Anreicherung, Vergleich mit der Anreicherungsintensität auf der Gegenseite, im Knochenmark, in größeren Gefäßen (Poplitea/Varizen) sowie zeitliches Anreicherungsverhalten (5 und 24 h p.i.).

3.3 VERGLEICHSBEFUNDE ZUR DIAGNOSESICHERUNG

Zur Gesamtauswertung lagen die kompletten Vergleichsdaten von 105 Fällen vor. Es wurden dabei folgende Teilbefunde zusammengetragen:

- Laborchemische und lokale Entzündungszeichen
- Mikrobiologisches Ergebnis von Gelenkpunktaten sowie Wundabstrichen
- Intraoperativer Befund, wie etwa das Entleeren von Eiter aus dem Operationsbereich sowie die Festigkeit der Implantate
- Postoperativer mikrobiologischer Befund
- Postoperativer histologischer Befund
- Entwicklung des klinischen Befundes und der Röntgenmorphologie sowie Verlauf von Laborwerten über 12 Monate

Diese Befunde wurden in ihrer Gesamtheit durch den betreuenden Orthopäden (Oberarzt Dr. J. Kelm oder Dr. D. Pöhlemann) in Zusammenschau mit den verfügbaren Röntgen-Aufnahmen beurteilt und schließlich das Gelenk als septisch bzw. aseptisch eingestuft.

3.4 STATISTISCHE AUSWERTUNG

Im Vergleich zur abschließenden Diagnose wurde aus den Einstufungen nach der Leukozyten-Szintigraphie die Anzahl richtig positiver (RP), richtig negativer (RN), falsch positiver (FP) und falsch negativer Fälle (FN) berechnet. Die Werte wurden als Prozentzahl mit 95%-Konfidenz-Intervall (95%CI) angegeben.

Tabelle 2: Berechnung der diagnostischen Testparameter

Parameter	Definition
Sensitivität (Sens)	$\frac{RP}{RP + FN}$
Spezifität (Spez)	$\frac{RN}{RN + FP}$
diagnostische Genauigkeit	$\frac{RP + RN}{RP + FN + RN + FP}$
positiver prädiktiver Wert (PPV)	$\frac{RP}{RP + FP}$
negativer prädiktiver Wert (NPV)	$\frac{RN}{RN + FN}$

RP: Anzahl richtig positiver Fälle, RN: richtig negative, FP: falsch positive, FN: falsch negative.

4 ERGEBNISSE

4.1 PRÄVALENZ SEPTISCHER ERKRANKUNGEN

Die Prävalenz von Gelenkinfektionen lag im zugewiesenen Patientenkollektiv mit unklaren Befunden der sonstigen Untersuchungsergebnisse bei 37% (39 von 105 Fällen). Tabelle 3 zeigt die Häufigkeit septischer Veränderungen für die näher analysierten Untergruppen von Patienten. Das Spektrum der nachgewiesenen Erreger ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3: Prävalenz septischer Erkrankungen in den Subkollektiven

Patientengruppe	Häufigkeit
Gesamtkollektiv	37%
Hüft-Erkrankungen	25%
Hüft-TEP	24%
Knie-Erkrankungen	46%
Knie-TEP	34%

Tabelle 4: Häufigkeit nachgewiesener Keime in septischen Gelenkerkrankungen

Erreger	Zahl der Fälle
Staphylococcus aureus	18
Staphylococcus epidermidis	11
Escherichia coli	8
Enterokokken	7
Pseudomonas aeruginosa	5
α -hämolyisierende Streptokokken	3
Corynebakterium	2
Proteus	2
β -hämolyisierende Streptokokken	2
Klebsiella pneumoniae	1

(Mehrfachnennung bei Mischinfektionen)

Bei 76 Fällen war die abschließende Diagnose durch histologische und mikrobiologische Befunde bewiesen worden. In 29 Fällen wurde anhand des weiteren klinischen Verlaufes sowie laborchemischer Ergebnisse die abschließende Diagnose etabliert.

4.2 CHARAKTERISTISCHE BEFUNDE DER LEUKOZYTEN-SZINTIGRAPHIE

Folgende Fallbeispiele zeigen jeweils typische Befunde für richtig positive und richtig negative sowie falsch positive und falsch negative Leukozyten-Szintigraphien.

4.2.1 Richtig positiver Leukozyten-Szintigraphie-Befund

Ein Beispiel für einen richtig positiven Befund in der Leukozyten-Szintigraphie findet man in Abbildung 1. Es handelt sich um eine 78-jährige Patientin mit Kniegelenkendoprothese links bei fortgeschrittener Gonarthrose (Erstimplantation vor 18 Monaten). Wegen persistierender Schmerzen stellte sich die Patientin in der Orthopädischen Klinik vor. Der klinische Untersuchungsbefund war unauffällig und es zeigten sich laborchemisch normale Entzündungsparameter. Radiologisch ergab sich kein Anhalt für eine Prothesenlockerung. Eine Drei-Phasen-Skelettszintigraphie zeigte einen positiven Befund am linken Kniegelenk in allen drei Phasen. Wegen des Verdachtes auf eine septische TEP-Lockerung wurde eine Leukozyten-Szintigraphie durchgeführt. Diese zeigte eine deutliche Anreicherung im Bereich des linken Kniegelenkes, die auch am zweiten Untersuchungstag persistierend nachweisbar war. Die operative Revision und anschließende histologische Beurteilung belegte eine floride Synovialitis. Die intraoperativen Abstriche wiesen *Staphylococcus aureus* nach. Die Enddiagnose lautete septische Knie-TEP-Lockerung.

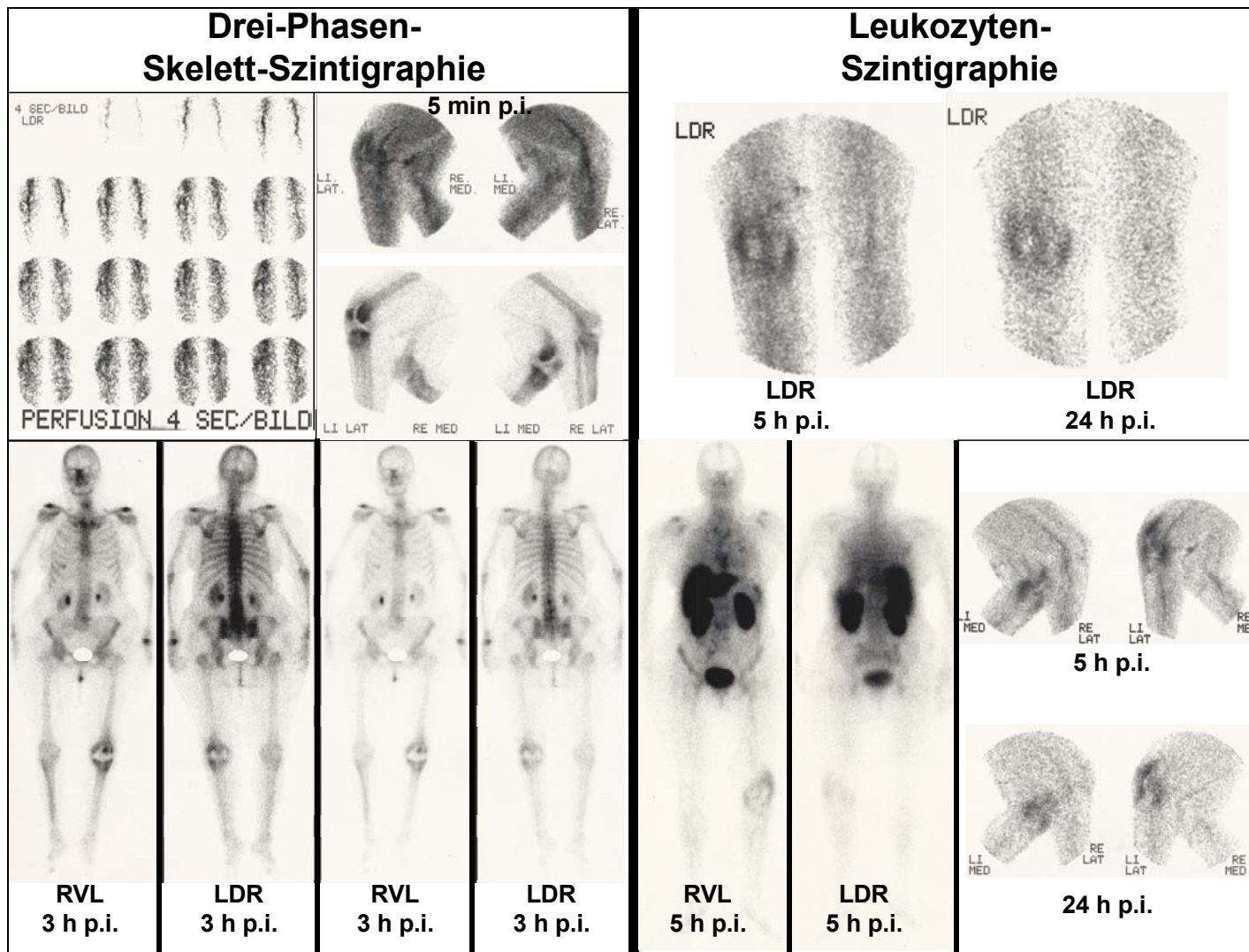


Abbildung 1: Fallbeispiel mit einer richtig positiven Leukozyten-Szintigraphie

4.2.2 Falsch positiver Leukozyten-Szintigraphie-Befund

Abbildung 2 zeigt ein Beispiel eines falsch positiven Befundes. Es handelt sich um einen 63-jährigen Patienten mit im Jahre 1994 linksseitig implantierter Knie-TEP nach Gonarthrose. Nach schmerzfreiem Intervall stellte sich der Patient erneut vor und klagte über persistierende Schmerzen im linken Kniegelenk. Es lag eine leichte Schwellung ohne Rötung vor. Der Patient hatte kein Fieber. Laborchemisch lagen unauffällige Entzündungsparameter vor. Das Ergebnis der Kniegelenkpunktionen war mehrfach negativ. Im Skelettszintigramm sah man eine synoviale Mehranreicherung in allen 3-Phasen. Die Leukozyten-Szintigraphie zeigte eine mantelförmige synoviale Aktivitätsanreicherung im Bereich des linken Kniegelenkes. Erneute Kniegelenkpunktionen waren im weiteren Verlauf wiederholt negativ. Die abschließende Diagnose war eine chronische unspezifische Synovitis bei Fremdkörperreaktion.

4.2.3 Richtig negativer Leukozyten-Szintigraphie-Befund

Abbildung 3 zeigt ein Beispiel eines richtig negativen Befundes. Es handelt sich im Folgenden um einen 70-jährigen Patienten mit Hüftgelenkendoprothese rechts bei Z.n. Coxarthrose. Elf Jahre nach Implantation klagte der Patient über Schmerzen im rechten Hüftgelenk vor allem bei Belastung. Daraufhin wurde eine Drei-Phasen-Skelettszintigraphie durchgeführt. Dabei zeigte sich in der Frühphase eine erhöhte Blutfülle im Bereich des Prothesenstiels sowie eine saumförmige Anreicherung am Stiel in der Mineralisationsphase. Daher konnte eine septische Komponente nicht ausgeschlossen werden. Zur weiteren Abklärung erfolgte eine Leukozyten-Szintigraphie. Diese zeigte keine pathologische Mehrspeicherung im Bereich der Prothese. Anschließend erfolgte eine operative Revision der Hüfte mit Stielwechsel. Sowohl der intraoperative Befund als auch die intraoperativen Abstriche ergaben keinen Anhalt für eine septische TEP- Lockerung.

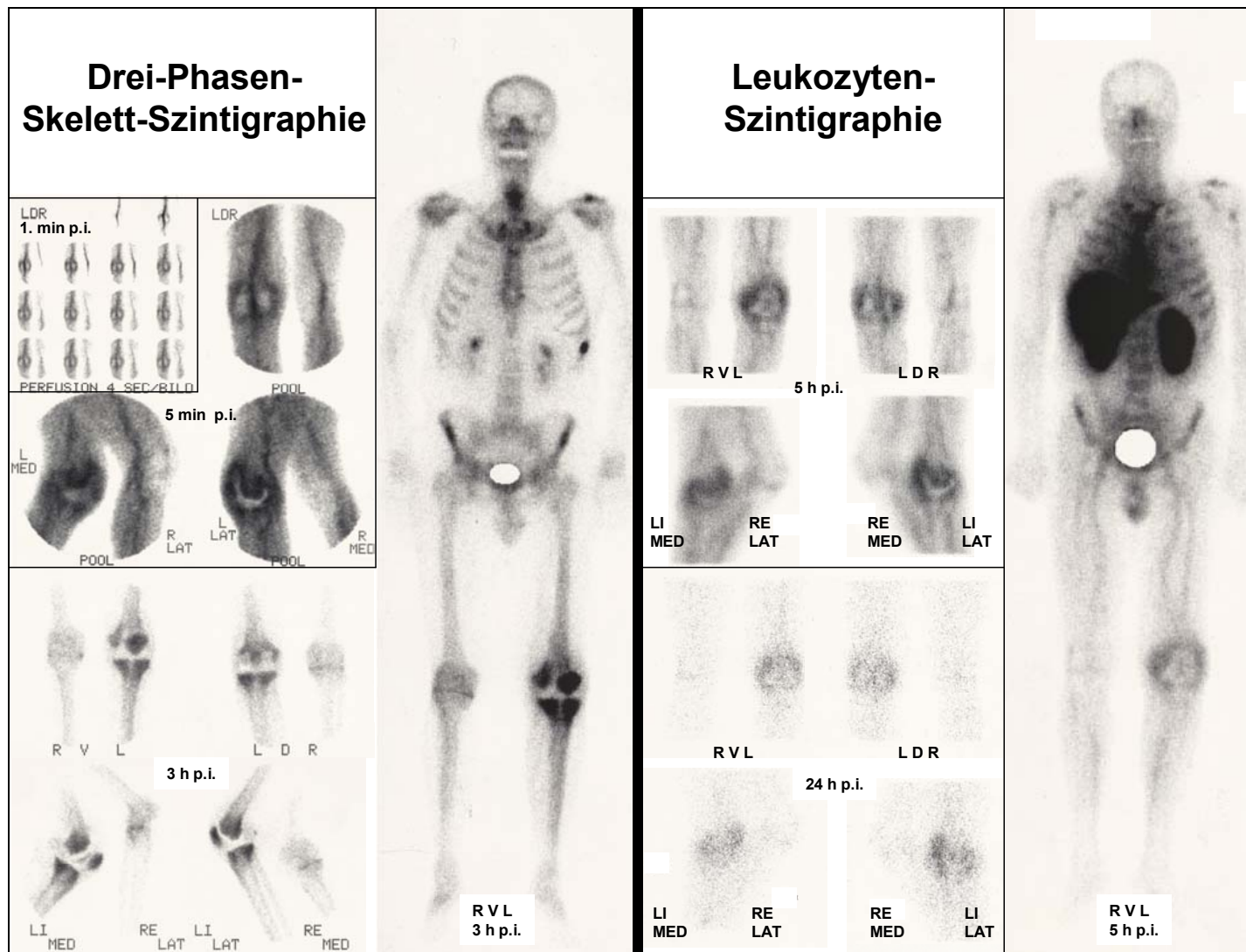


Abbildung 2: Fallbeispiel mit einer falsch positiven Leukozyten-Szintigraphie

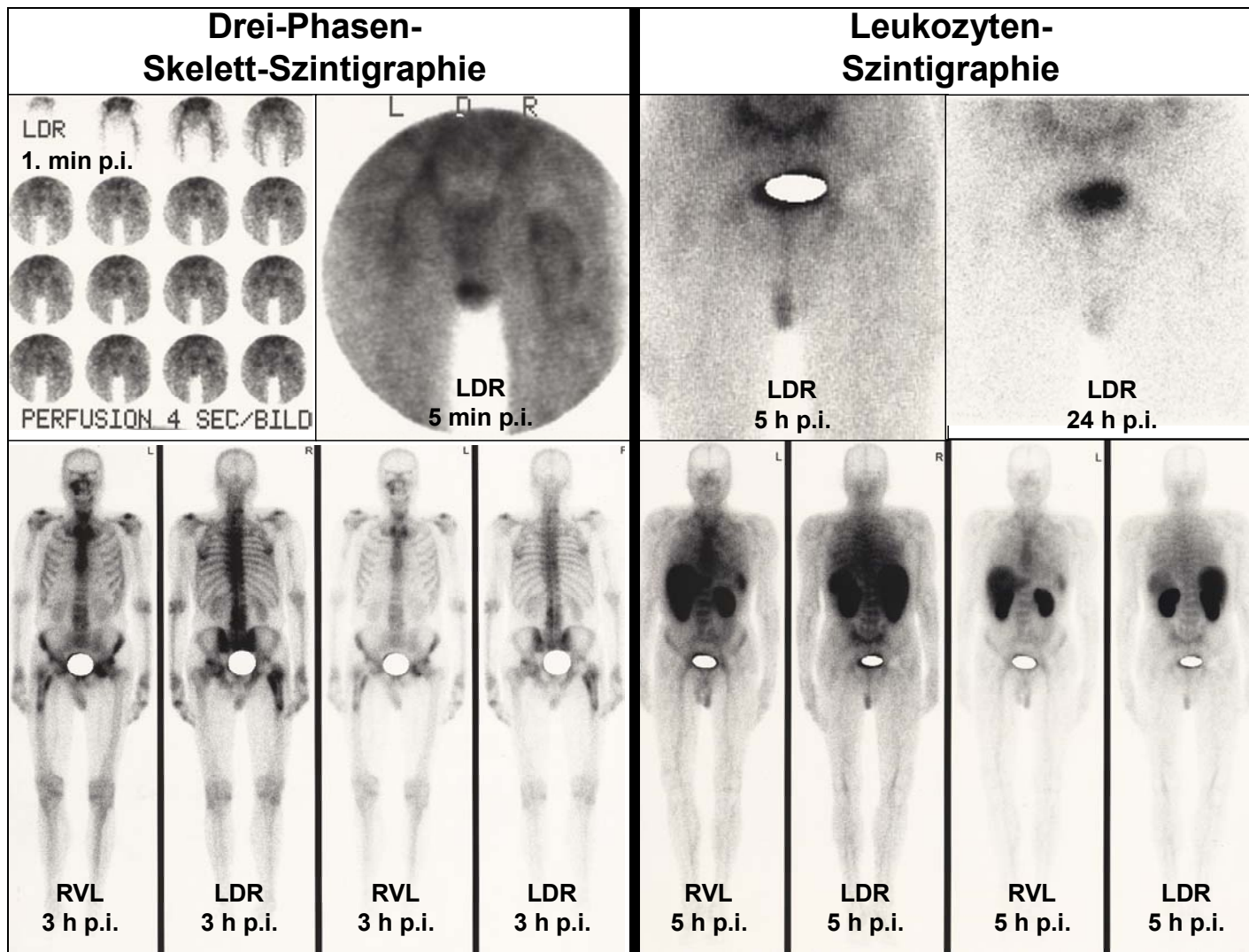


Abbildung 3: Fallbeispiel mit einer richtig negativen Leukozyten-Szintigraphie

4.2.4 Falsch negativer Leukozyten-Szintigraphie-Befund

Abbildung 4 zeigt ein Beispiel eines falsch negativen Befundes. Es handelte sich um eine 68-jährige Patientin mit Hüftgelenkendoprothese links bei Coxarthrose. Acht Monate nach Prothesenimplantation klagte die Patientin über persistierende Beschwerden im linken Hüftbereich bei klinisch unauffälligem Befund. Laborchemisch zeigte sich ein leicht erhöhter CRP-Wert (3,8 mg/dl) bei unauffälliger Leukozytenzahl (7.500/ μ l). Die Knochenszintigraphie zeigte eine Mehranreicherung in der Spätphase im periprothetischen Knochenanteil und einen unauffälligen Befund für die Weichteile. Unter Antibiose wurde eine Leukozyten-Szintigraphie durchgeführt mit negativem Befund. Wegen Befundverschlechterung und persistierender Beschwerden wurde das Hüftgelenk revidiert. Die histologische Untersuchung des entnommenen Materials belegte eine unspezifische floride chronische Entzündung sowie eine unspezifische floride chronisch vernarbende Osteomyelitis.

4.2.5 Pathologisches Verteilungsmuster nach vorausgegangener Immunszintigraphie

Bei einer Patientin war der Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab ein Jahr zuvor eine nuklearmedizinische Entzündungsdiagnostik mit dem Tc-99m-markierten kompletten Antikörper gegen das leukozytäre Oberflächen-Antigen NCA95 vorausgegangen. Die Bilder der aktuellen Leukozyten-Szintigraphie zeigt Abbildung 5. Der Großteil des Radiopharmakons akkumulierte in Leber und Milz als Hinweis auf das Auftreten von Aggregaten aus humanem Anti-Maus-Antikörper (HAMAs) und dem radioaktiv markierten murinen Antikörper, der für die Szintigraphie injiziert wurde. Der HAMA-Titer war allerdings bei dieser Patientin nachträglich nicht bestimmt worden. Die Patientin zeigte keinerlei klinische Anzeichen einer allergischen Reaktion während der Untersuchung.

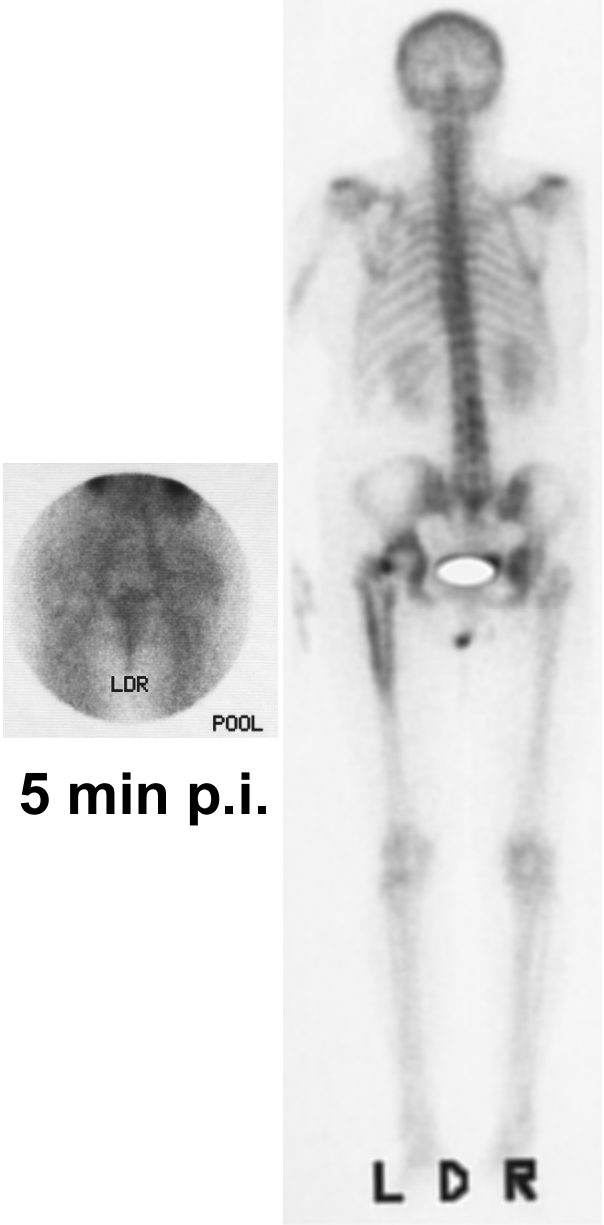

Skelett-Szintigraphie	Leukozyten-Szintigraphie
 <p>5 min p.i.</p> <p>3 h p.i.</p>	 <p>5 h p.i.</p>

Abbildung 4: Fallbeispiel mit falsch negativer Leukozyten-Szintigraphie

Leukozyten-Szintigraphie 5 h p.i.

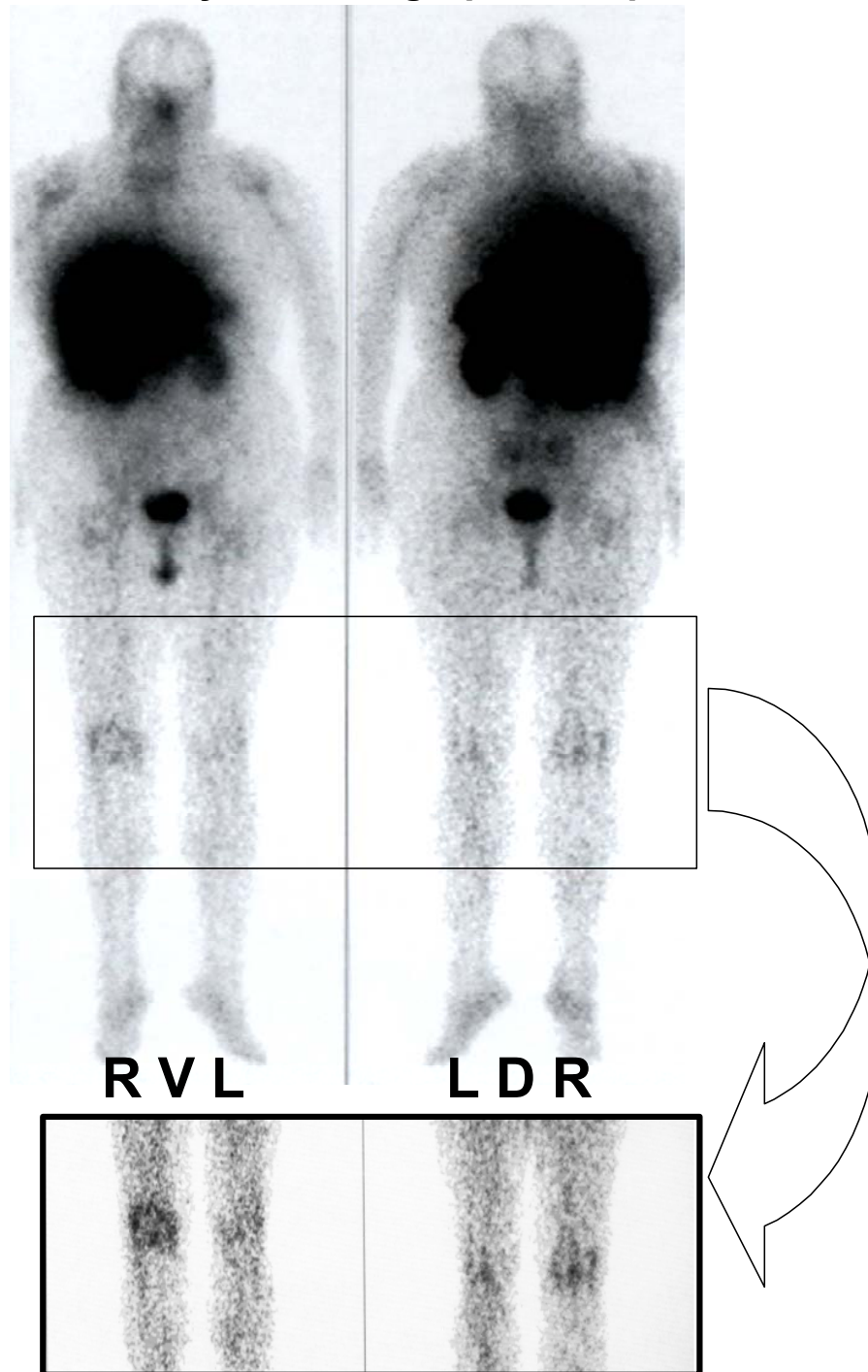


Abbildung 5: Pathologische Verteilung des Tc-99m-Sulesomab nach vorausgegangener Entzündungsdiagnostik mit einem Tc-99m-markierten kompletten Antikörper

4.3 DIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT IM GESAMTKOLLEKTIV

In 105 Fällen wurden vermutete Gelenkinfektionen bei der Leukozyten-Szintigraphie-Untersuchung korrekt beurteilt. Die entsprechende Vierfeldertafel ist in Tabelle 5 dargestellt. Die zugehörigen diagnostischen Testparameter und deren Konfidenzintervalle sind aus Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 5: Vierfeldertafel der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie von vermuteten Gelenkinfektionen bzw. septischen Prothesenlockerung im Gesamtkollektiv

	Infekt bestätigt	Infekt ausgeschlossen
Leukozyten-Szintigraphie negativ	4 (FN)	46 (RN)
Leukozyten-Szintigraphie positiv	35 (RP)	20 (FP)

(RN: richtig negativ, FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, RP: richtig positiv)

Tabelle 6: Diagnostische Testparameter der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Verdacht auf Gelenkinfektionen bzw. septische Prothesenlockerung im Gesamtkollektiv

Testparameter	Wert	95%-Konfidenzintervall
Sensitivität	90%	80-100%
Spezifität	70%	56-83%
Diagnostische Genauigkeit	77%	68-86%
Negativer prädiktiver Wert	92%	84-100%
Positiver prädiktiver Wert	64%	48-80%

4.4 DIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT BEI HÜFTGELENKERKRANKUNGEN

In 40 von 44 Fällen wurden vermutete Hüftgelenkinfektionen bei der Leukozyten-Szintigraphie-Untersuchung korrekt beurteilt. Die entsprechende Vierfeldertafel ist in Tabelle 7 dargestellt. Die zugehörigen diagnostischen Testparameter und deren Konfidenzintervalle sind aus Tabelle 8 zu entnehmen.

Tabelle 7: Vierfeldertafel der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie von vermuteten Gelenkinfektionen bzw. septischen Prothesenlockerung bei Patienten mit Hüftgelenkerkrankungen

	Infekt bestätigt	Infekt ausgeschlossen
Leukozyten-Szintigraphie negativ	3 (FN)	32 (RN)
Leukozyten-Szintigraphie positiv	8 (RP)	1 (FP)

(RN: richtig negativ, FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, RP: richtig positiv)

Tabelle 8: Diagnostische Testparameter der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Verdacht auf Gelenkinfektionen bzw. septische Prothesenlockerung bei Patienten mit Hüftgelenkerkrankungen

Testparameter	Wert	95%-Konfidenzintervall
Sensitivität	73%	42-100%
Spezifität	97%	91-100%
Diagnostische Genauigkeit	91%	82-100%
Negativer prädiktiver Wert	91%	82-100%
Positiver prädiktiver Wert	89%	67-100%

4.5 DIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT BEI HÜFTGELENKPROTHESEN

In der Patientengruppe mit Hüftgelenkerkrankungen gab es insgesamt 34 Fälle mit Verdacht auf septische Prothesenlockerung. In 31 Fällen konnte die richtige Diagnose gestellt werden. Die entsprechende Vierfeldertafel ist in Tabelle 9 zu finden. Die zugehörigen diagnostischen Testparameter und deren Konfidenzintervalle sind aus der Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 9: Vierfeldertafel der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf septische Hüftgelenk-Prothesenlockerung

	Infekt bestätigt	Infekt ausgeschlossen
Leukozyten-Szintigraphie negativ	3 (FN)	26 (RN)
Leukozyten-Szintigraphie positiv	5 (RP)	0 (FP)

(RN: richtig negativ, FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, RP: richtig positiv)

Tabelle 10: Diagnostische Testparameter der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf septische Hüftgelenk-Prothesenlockerung

Testparameter	Wert	95%-Konfidenzintervall
Sensitivität	63%	22-100%
Spezifität	100%	93-100%
Diagnostische Genauigkeit	91%	81-100%
Negativer prädiktiver Wert	90%	78-100%
Positiver prädiktiver Wert	100%	69-100%

4.6 DIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT BEI KNIEGELENKERKRANKUNGEN

In 41 von 51 Fällen wurden vermutete Kniegelenkinfektionen bei der Leukozyten-Szintigraphie-Untersuchung korrekt beurteilt. Die entsprechende Vierfeldertafel ist in Tabelle 11 dargestellt. Die zugehörigen diagnostischen Testparameter und deren Konfidenzintervalle sind aus Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 11: Vierfeldertafel der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie von vermuteten Gelenkinfektionen bzw. septischen Prothesenlockerung bei Patienten mit Kniegelenkerkrankungen

	Infekt bestätigt	Infekt ausgeschlossen
Leukozyten-Szintigraphie negativ	1 (FN)	14 (RN)
Leukozyten-Szintigraphie positiv	27 (RP)	19 (FP)

(RN: richtig negativ, FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, RP: richtig positiv)

Tabelle 12: Diagnostische Testparameter der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Verdacht auf Gelenkinfektionen bzw. septische Prothesenlockerung bei Patienten mit Kniegelenkerkrankungen

Testparameter	Wert	95%-Konfidenzintervall
Sensitivität	96%	89-100%
Spezifität	42%	16-86%
Diagnostische Genauigkeit	67%	53-82%
Negativer prädiktiver Wert	93%	80-100%
Positiver prädiktiver Wert	59%	40-77%

4.7 DIAGNOSTISCHE AUSSAGEKRAFT BEI KNIEGELENKPROTHESEN

Bei Kniegelenkerkrankungen gab es insgesamt 32 Fälle mit Verdacht auf septische Prothesenlockerung. Lediglich in 20 Fällen wurde die Leukozyten-Szintigraphie korrekt beurteilt. Die entsprechende Vierfeldertafel ist in Tabelle 13 zu finden. Die zugehörigen diagnostischen Testparameter und deren Konfidenzintervalle sind aus Tabelle 14 zu entnehmen.

Tabelle 13: Vierfeldertafel der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf septische Kniegelenk-Prothesenlockerung

	Infekt bestätigt	Infekt ausgeschlossen
Leukozyten-Szintigraphie negativ	0 (FN)	9 (RN)
Leukozyten-Szintigraphie positiv	11 (RP)	12 (FP)

(RN: richtig negativ, FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, RP: richtig positiv)

Tabelle 14: Diagnostische Testparameter der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf septische Kniegelenk-Prothesenlockerung

Testparameter	Wert	95%-Konfidenzintervall
Sensitivität	100%	84-100%
Spezifität	43%	11-75%
Diagnostische Genauigkeit	63%	41-84%
Negativer prädiktiver Wert	100%	81-100%
Positiver prädiktiver Wert	48%	18-77%

4.8 VERTRÄGLICHKEIT DER UNTERSUCHUNG

Kein Patient zeigte im Rahmen der Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab während der Nachbeobachtungszeit von mindestens 24 Stunden klinische Zeichen einer allergischen Reaktion.

5 DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen den klinischen Wert der Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab für den Nachweis orthopädischer Gelenkinfektionen bei Endoprothesen von Knie- und Hüftgelenk. Die vorliegende Auswertung zeigt, dass die Stärke der Leukozyten-Szintigraphie im hohen negativ prädiktiven Wert (NPV) von 92% liegt. Eine unauffällige Leukozyten-Szintigraphie kann mit hinreichender Sicherheit eine Infektion ausschließen. Daher liefert die Leukozyten-Szintigraphie wichtige Entscheidungshilfen bei der Versorgung von Patienten mit Verdacht auf septische Gelenkprozesse.

Der positive prädiktive Wert (PPV) ist nach unseren Ergebnissen relativ niedrig (63%) und zeigt, dass ein positiver Befund in der Leukozyten-Szintigraphie nicht beweisend für ein septisches Geschehen ist. In diesem Fall sind weitergehende, gegebenenfalls invasive Untersuchungen erforderlich. Der Orthopäde wird bei der Entscheidung zwischen konservativem oder einem operativen Vorgehen unterstützt.

5.1 PATIENTENKOLLEKTIV UND STUDIENDESIGN

Die relativ große Zahl von 78 Patienten mit insgesamt 105 Leukozyten-Szintigraphien stellt im Vergleich zu ähnlichen Studien, die sich mit der Leukozyten-Szintigraphie bei Gelenkinfektionen befasst haben, ein umfangreiches, klinisch relevantes Patientengut dar. All diese Patienten wurden mit Verdacht auf Gelenkinfektion beziehungsweise septische Endoprothesenlockerung zur Durchführung einer Leukozyten-Szintigraphie überwiesen. In der Ambulanz der Orthopädischen Universitätsklinik werden überdurchschnittlich viele Patienten – großteils nach Erstversorgung in peripheren Kliniken – mit Komplikationen nach Gelenkeingriffen versorgt. Dies erklärt die hohe Prävalenz an Infektionen von 37%, denn die Zahl der infizierten Gelenke beziehungsweise septischen Prothesen begründet sich durch das vorselektierte Patientengut.

Im Vergleich zu anderen Studien zur Leukozyten-Szintigraphie wurden hier ausschließlich Patienten mit Gelenkaffektionen untersucht. Auch wenn in den ersten Arbeiten zu Tc-99m-Sulesomab Angaben zur diagnostischen Genauigkeit der Leukozyten-Szintigraphie zu finden sind, handelte es sich um

Mischkollektive mit heterogenen Erkrankungen, z.B. Gelenk- und Weichteilinfektionen, diabetische Fußerkrankungen und chronischen Osteomyelitiden (Becker 1996, Ryan 2002). Zur Bewertung der Leukozyten-Szintigraphie bei der wichtigen Fragestellung septischer Gelenkerkrankungen war daher eine Analyse mit einem entsprechend scharf definierten, klinisch relevanten Patientenkollektiv erforderlich.

Wegen des in Deutschland zunehmend aufwändigeren Verfahrens zur Durchführung klinischer Studien mit radioaktiven Arzneimitteln war angesichts der finanziellen und logistischen Rahmenbedingungen ein retrospektives Studiendesign die beste Lösung. Daher wurden retrospektiv die in den Kliniken für Nuklearmedizin bzw. Orthopädie erhobenen Befunde zur Entzündungsdiagnostik bei Gelenkinfektionen zusammengetragen.

In die retrospektive Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, deren Diagnose zeitnah zur Leukozyten-Szintigraphie histologisch, mikrobiologisch, laborchemisch, röntgenologisch oder durch den klinischen Verlauf innerhalb eines Jahres verifiziert wurde. Die Zahl der Fälle, die histologisch beziehungsweise mikrobiologisch – also mit höchster diagnostischer Sicherheit – bestätigt wurden, betrug 76 (72% der Fälle). Daher hat man hier für vergleichsweise viele Patienten harte Vergleichsbefunde.

Der am häufigsten nachgewiesene Erreger war *Staphylococcus aureus* gefolgt von Koagulase-negativen Staphylokokken. In fast allen großen Serien sind dies die häufigsten Keime (Zimmerli 2004). Die größte Serie von Hüft- und Kniegelenkinfektionen stammt aus der Mayo-Klinik und enthält Daten von 1033 Patienten (Steckelberg 1994). Die dort beschriebene Häufigkeitsverteilung deckt sich weitgehend mit unseren Ergebnissen (Tabelle 4).

5.2 VERGLEICH MIT LITERATURERGEBNISSEN

Bei der Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab zum Nachweis von Gelenkinfektionen bzw. septischen Knochenprozessen variieren in der Literatur die Angaben zu Sensitivität und Spezifität. Tabelle 15 zeigt eine Zusammenstellung der verfügbaren Literaturdaten zusammen mit den eigenen Ergebnissen.

Bei Beginn der vorliegenden retrospektiven Datenerhebung gab es erst zwei Studien, die sich mit der diagnostischen Aussagekraft des Tracers bei orthopädischen Infektionen befassten (Becker 1996, Hakki 1997).

Becker et al. beobachteten eine Sensitivität von 90% und Spezifität von 85% sowie einen PPV von 90% und NPV von 82% (Becker 1996). Diese Ergebnisse wurden allerdings an einem heterogenen Patientenkollektiv erzielt, das sowohl Infektionen von Gelenken, Knochen oder Weichteilen aufwies.

Die zweite Initialstudie zeigte ähnliche Ergebnisse mit hohen Werten für Sensitivität und Spezifität (Hakki 1997). Auch diese Studie untersuchte ein heterogenes Patientenkollektiv mit Osteomyelitiden, Gelenkprothesen sowie diabetischen Fußinfektionen.

Im Vergleich zu diesen initialen Studien, die sich mit dem diagnostischen Einsatz von Tc-99m-Sulesomab befasst haben, konnten unsere Ergebnisse nicht die auffällig hohe Spezifität replizieren. Aktuelle Studien zur Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab zeigen ebenfalls eine neue Trendwende bezüglich der Bewertung dieser Untersuchung. Zunehmend wird die Spezifität der Methode kritisch gesehen.

Tabelle 15: Literaturdaten zur Leukozyten-Szintigraphie mittels Tc-99m-Sulesomab

Autor, Jahr	Fallzahl	Erkrankungs-Spektrum	RP	RN	FP	FN	Sens	Spez	NPV	PPV
Becker 1996	66	GEKW	36	22	4	4	90%	85%	82%	90%
Hakki 1997	74	GEKW	25	43	4	2	93%	91%	96%	86%
Devillers 2000	94	GEKW	38	49	6	1	97%	89%	98%	86%
Ryan 2002	47	GEKW	11	26	8	2	85%	77%	93%	58%
Ivancevic 2002	37	GEK	13	14	10	0	100%	58%	100%	57%
Kaisidis 2005	21	E	17	0	4	0	100%	100%	100%	100%
Iyengar 2005	38	E	10	22	5	1	90%	81%	96%	67%
Eigene Daten	105	GE	35	46	20	4	90%	70%	92%	64%

(G: Gelenke, K: Knochen mit Osteomyelitis, W: Weichteile, E: Endoprothesen,

RN: richtig negativ, FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, RP: richtig positiv,

Sens: Sensitivität, Spez: Spezifität, NPV: negativer prädiktiver Wert, PPV: positiver prädiktiver Wert)

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die dazu führen können, dass eine neue Methode bei Anwendung außerhalb einer Studie abweichende Ergebnisse liefert. Dazu zählen Erkrankungsspektrum, Patientenselektion, Untersuchungsprotokoll und Abbildungstechnik.

Da das in Homburg angewandte Untersuchungsprotokoll und die eingesetzten modernen Gammakameras den in den einschlägigen Publikationen eingesetzten Vorgehensweisen und Geräten gleichwertig sind, kann unsere Beobachtung einer geringeren Spezifität damit nicht erklärt werden. Wesentliche Bedeutung haben daher wohl Erkrankungsspektrum und Patientenselektion.

In der Arbeit von Ryan und Mitarbeitern aus dem Jahr 2002 erfolgte eine retrospektive Auswertung der Untersuchungsergebnisse von orthopädischen Patienten mit Verdacht auf Infekt (Ryan 2002). Die Auswertung umfasste 55 Patienten mit 47 verwertbaren Fällen, davon 23 Patienten mit Kniegelenkendoprothesen. Die Autoren berichteten über eine Sensitivität von 85% und Spezifität von 77% im Gesamtkollektiv und von 67% bzw. 88% für das Subkollektiv mit Kniegelenkendoprothesen. Diese Ergebnisse decken sich mit den eigenen Daten und sind durch das gehäufte Auftreten falsch positiver Befunde bei Knieprothesen bedingt. Allerdings ist die Methodik der Studie von Ryan et al. kritisch zu sehen. Zu einem erfolgte die Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie nur durch einen einzelnen Nuklearmediziner, zum anderen war die abschließende Diagnose nur bei wenigen Patienten durch mikrobiologische beziehungsweise durch histologische Befunde verifiziert worden. Nichtsdestotrotz bestätigte sich der hohe negative prädiktive Wert, der bei 93% bzw. 90% lag, also bei ähnlich hohen Werten wie in der eigenen Analyse.

Bei der Arbeit von Ivancevic wurden insgesamt 37 Patienten untersucht, darunter 21 Fälle mit Hüftgelenkendoprothesen, fünf Kniegelenkendoprothesen, sieben mit Girdlestone-Situation und vier mit Arthrodesen und Osteomyelitiden. Der Autor berichtet über eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 58%. Der PPV und der NPV lagen bei 57% bzw. 100%. Diese Ergebnisse, insbesondere die eine relativ niedrige Spezifität und PPV sowie einen hohen NPV zeigen, decken sich ebenfalls mit den eigenen Daten.

Eine kleinere Arbeit wurde von Kaisidis et al. im Jahr 2005 veröffentlicht (Kaisidis 2005). Die Arbeit untersuchte nur Patienten mit Endoprotheseninfektionen und lieferte perfekte Werte von 100% für Sensitivität, Spezifität, ist jedoch wegen des kleinen Gesamtkollektivs von insgesamt 21 Patienten nicht ausreichend aussagekräftig. Auffällig ist die geringe Patientenzahl innerhalb einer Studienlaufzeit von drei Jahren. Die Selektionskriterien für den Studienein- oder ausschluss sind nicht klar aus der Publikation ersichtlich.

Weitere Studien an Patienten mit Gelenkendoprothesen erzielten ähnliche Ergebnisse wie die vorliegende Arbeit. Eine Studie befasste sich ausschließlich mit Gelenkendoprothesen (Iyengar 2005). Es wurden insgesamt 38 Gelenkendoprothesen untersucht, darunter 17 Hüftgelenk-Endoprothesen, 13 Kniegelenk-Endoprothesen, vier Schulterprothesen und vier Ellenbogen-Endoprothesen. Die diagnostischen Testparameter (Sensitivität 90%, Spezifität 81%, PPV und NPV von 67% und 96%) entsprechen im Rahmen der statistischen Streubreite den hier gezeigten Ergebnissen.

Die Ergebnisse unserer Arbeit insgesamt sind mit den Ergebnissen dieser neuen Studien vergleichbar und bekräftigen die Tatsache, dass die Leukozyten-Szintigraphie mittels Tc-99m-Sulesomab im täglichen klinischen Leben dem Ausschluss eines Infektes, und nicht dem Nachweis dessen dient.

Falsch positive Befunde bei Reizzuständen

In den Publikationen von Devillers et al. sowie Ryan et al. war die Rate an falsch positiven Befunden vor allem bei Kniegelenkendoprothesen sehr hoch (Devillers 2000, Ryan 2002). Als Erklärung wurden verschiedene Ursachen für die Aktivitätszunahme um die Prothese, wie zum Beispiel bei Prothesenabrieb, genannt. Diese Ergebnisse passen zu unseren Beobachtungen. Bei den falsch positiven Befunden spielen die unspezifische Synovialitis vor allem am Kniegelenk sowie andere Grunderkrankungen eine Rolle, die zu aseptischen Weichteilentzündungen führen, wie z.B. die Hyperurikämie mit Gichtarthritis.

Bei drei Patienten aus dem hier beschriebenen Untersuchungsgut mit falsch positiven Ergebnis wurde ein erhöhter Harnsäure-Spiegel nachgewiesen. Die Leukozyten-Szintigraphie zum Ausschluss eines Infektes zeigte bei diesen drei Patienten deutliche Mehranreicherungen im Bereich des Kniegelenkes und

wurde daher positiv beurteilt. Diese Beobachtungen können das Auftreten falsch positiver Ergebnisse und damit die geringe Spezifität der Leukozyten-Szintigraphie bei den Kniegelenkerkrankungen erklären.

Falsch negative Befunde unter Antibiose

Falsch negative Befunde standen bei unserem Patientenkollektiv stets im Zusammenhang mit einer Antibiose, die bei vielen Patienten zeitnah zur Leukozyten-Szintigraphie wegen des Infektverdachtes erforderlich war.

In der Literatur zeigten die Erfahrungen aus der Leukozyten-Szintigraphie mit In-111-Markierung, dass die Behandlung mit Antibiotika keinen Einfluss auf die Markierungsfähigkeit und Vitalität markierter Leukozyten hat (Sinzinger 1988). Datz und Mitarbeiter konnten beobachten, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Sensitivität und Spezifität bei der In-111-markierten Leukozyten-Szintigraphie für Patienten mit oder ohne Antibiose bestand (Datz 1986). Sie beobachteten eine Sensitivität von 88% bei Patienten mit Antibiose gegenüber 92% bei Patienten ohne Antibiose.

Als pathophysiologischer Mechanismus für die hier gefundene verminderte Nachweiswahrscheinlichkeit unter Antibiose kann die Aktivität einer Entzündung angesehen werden. Bei geringer Floridität wandern nur wenige Leukozyten in das Entzündungsgebiet ein. Dies führt insbesondere bei chronischen Infekten zu einer verminderten Nachweiswahrscheinlichkeit der Leukozyten-Szintigraphie (Sfakianakis 1982). Passend dazu wurde über einen deutlichen Unterschied der Sensitivität der Leukozyten-Szintigraphie bei akuter (100%) und chronischer Osteomyelitis (60%) berichtet (Schauwecker 1984).

Die klinische Erfahrung zeigt, dass bereits in den ersten Tagen nach Aufnahme einer Antibiotikatherapie die lokalen klinischen Entzündungszeichen wie Überwärmung, Rötung und Schwellung zurückgehen. Damit geht eine Verminderung der lokalen Hyperperfusion einher. Somit kann es zu einer geringeren Anflutung und Diapedese von Leukozyten im Entzündungsgebiet kommen. Dies ist ein potentieller Pathomechanismus für die geringe Sensitivität der Leukozyten-Szintigraphie unter Antibiose.

5.3 SONSTIGE NUKLEARMEDIZINISCHE ENTZÜNDUNGSDIAGNOSTIK

In der Nuklearmedizin kann zur Entzündungsdiagnostik auf verschiedene Radiopharmaka zurückgegriffen werden. Einerseits können direkt Entzündungszellen markiert werden, andererseits stehen indirekte Methoden zur Darstellung der Entzündung zur Verfügung.

Gallium-Szintigraphie

Als eines der ersten Radiopharmaka wurde Gallium-67-Zitrat für die Entzündungsszintigraphie eingesetzt (Staab 1978). Nach Bindung des Galliums an Transferrin beobachtet man Nuklidspeicherungen insbesondere in Entzündungsherden, die eine gesteigerte Expression von Transferrin-Rezeptoren aufweisen. Allerdings ist Radiogallium auch ohne Knocheninfekt ein osteotroper Tracer, so dass die Spezifität der Untersuchung erwartungsgemäß eingeschränkt ist. Zusätzlich birgt das komplexe Energiespektrum des Gallium-67 (mehrere mittelenenergetische Photopeaks) messtechnische Probleme bei der szintigraphischen Bildgebung (Kirsch 1999).

Skelettszintigraphie

Die Anwendung der Drei-Phasen-Skelettszintigraphie zum Nachweis von Gelenkinfektionen erwies sich als sehr sensitiv, jedoch unspezifisch, insbesondere bei Patienten mit vorangegangener Gelenkprothesenimplantation (Al-Sheikh 1985, Schauwecker 1984). Die bereits oben genannte Arbeit von Hakki et al. verglich direkt die Skelettszintigraphie mit der Leukozyten-Szintigraphie (Hakki 1997). Skelettszintigraphie und Leukozyten-Szintigraphie gleichen sich in ihrer Sensitivität (93% gegenüber 92%), allerdings ist die Skelettszintigraphie beim Nachweis von entzündlichen Knochenprozessen unspezifisch (Spezifität 52% gegenüber 89%).

Szintigraphie mit Nanokolloiden

Tc-99m-markierte Kolloide, die durch Phagozytose in Zellen des monozytär-histiozytären Systems (MHS) gelangen, können zur Szintigraphie von Entzündungen eingesetzt werden (De Schrijver 1987). Wegen der starken Anreicherung des Tracers durch die Phagozytose im gesamten MHS, wie etwa in Leber und Milz, ist der Einsatz in der Entzündungsdiagnostik auf periphere Gelenke beschränkt (Gratz 2000, Hotze 1988).

Szintigraphie mit in-vitro-markierten Leukozyten

Als Goldstandard zur Entzündungsszintigraphie gilt in der Nuklearmedizin der Einsatz von radioaktiv markierten autologen Leukozyten (Rini 2006). Dazu können die Zellen mit In-111-Oxin (Becker 1999a) oder Tc-99m-HMPAO markiert werden (Becker 1999b). Diese Methode ist jedoch in ihrer Anwendung zur Zellmarkierung sehr zeitaufwendig, bedarf speziell geschulten Personals und stellt ein Infektionsrisiko für das Personal und den Patienten sowie eine höhere Strahlenexposition für die Patienten dar (Rojas-Burke 1992).

Immunszintigraphie zur in-vivo-Markierung von Leukozyten

Der Einsatz monoklonaler Antikörper bedeutet demgegenüber eine in der Handhabung deutlich einfachere Untersuchungsmethode, da keine Inkubationszeit notwendig ist. Ebenso besteht kein Infektionsrisiko für das Personal und die Untersuchung erzeugt eine niedrigere Strahlenexposition.

In der Einleitung (Kapitel 2.2) wurde bereits die Möglichkeit der Immunszintigraphie mit intakten Antikörpern gegen Leukozyten dargestellt. Wesentlicher Nachteil der oben genannten Methode ist die mögliche Immunreaktion bei Patienten mit wiederholtem Antikörperkontakt mit HAMA-Bildung (Becker 1994, Becker 1996).

Zur Umgehung des Problems der HAMA-Bildung gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten: Die erste Möglichkeit besteht in dem Einsatz humaner polyklonaler unspezifischer Antikörper (Oyen 1990), wobei diese Antikörper eine hohe Sensitivität bei gleichzeitig eingeschränkter Spezifität zur Detektion entzündlicher Herde aufweisen, sodass eine Differenzierung zwischen unspezifischer Akkumulation in einer Entzündung oder spezifischer Anreicherung in einem Infekt oft nicht möglich ist. Zusätzlich besteht das Risiko von viralen Infektionen (Hepatitis, HIV) bei Einsatz der aus Spenderblut gewonnenen humanen Antikörper.

Die zweite Möglichkeit ist der Einsatz Tc-99m-markierter monoklonaler Fab-Fragmente wie z.B. IMMU-MN3 (Leukoscan) haben sich in ihrer Anwendung als sichere Untersuchungsmethode ohne nachweisbare Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitsreaktion für den Patienten erwiesen (Becker 1996). Der Grund dafür ist, dass das Fc-terminale Ende, welches für immunogene

Reaktionen bei kompletten Antikörpern verantwortlich ist, bei Antikörper-Fab-Fragmenten fehlt und dass aussagekräftige Untersuchungen schon mit sehr geringen Mengen an Protein (0,1-0,5 mg) erzielt werden können. IMMU-MN3 bindet mit nicht-spezifisch kreuzreagierenden NCA-90-Glykoprotein der CEA-Familie, welches bei Infekten als Immunantwort hochreguliert wird und ein Oberflächenantigen auf Granulozyten darstellt (Nagel 1995). Trotz der im Vergleich zu kompletten Antikörpern (180 kD) deutlich kleineren Größe des Moleküls von nur 50 kD ist eine spezifische Bindungsaffinität immer noch vorhanden ($K_a = 0,5 \cdot 10^8$ l/mol). Diese relativ hohe Bindungsaffinität an Granulozyten-Oberflächenantigene schließt eine unspezifisch kreuzreagierende Bindung an andere humane Zellen mit gleichen Oberflächenantigenen der CEA-Familie weitgehend aus (Jessup 1993).

Der Vergleich von Tc-99m-Sulesomab mit Tc-99m-HMPAO-markierten Leukozyten bei einer Studie von Devillers et al. ergab eine niedrigere Genauigkeit der Leukozyten-Szintigraphie mittels Tc-99m-Sulesomab (Devillers 2000). Die Zahl der Patienten war nicht repräsentativ, da er nur acht Patienten mit fraglichen Gelenkinfektionen hatte.

Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluorodesoxyglukose

Neuere Arbeiten untersuchten die Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit Fluor-18-Fluorodesoxyglukose (FDG) bei der Differenzierung von septischen und aseptischen Prothesen-Lockerungen (Cremerius 2003, Reinartz 2005). Die ersten Studien zeigten ermutigende Ergebnisse mit einer hohen diagnostischen Genauigkeit von 95% (Reinartz 2005). Allerdings ist die Methode kostenintensiver als die konventionelle Szintigraphie und die Anwendung des Radiopharmakons FDG in der Infektionsdiagnostik ist momentan noch nicht von der arzneimittelrechtlichen Zulassung abgedeckt. Die gesetzlichen Krankenkassen tragen bislang die Kosten nicht. Daher ist derzeit der breite klinische Einsatz nicht möglich.

Aktuell wurde die in-vitro-Markierung von Leukozyten mit F-18-FDG publiziert, allerdings bleiben die klinischen Ergebnisse von PET mittels FDG-markierten Leukozyten abzuwarten (Dumarey 2006).

5.4 ARZNEIMITTELSICHERHEIT UND STRAHLENEXPOSITION

Die Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab ist eine sichere und gut verträgliche Untersuchungsmethode. Akute anaphylaktische Reaktionen treten sehr selten auf. Nach den Erkenntnissen der Zulassungsstudien ist die Rate an neu aufgetretenen HAMAs fast vernachlässigbar (Becker 1994, Becker 1996). Nach allen Erstapplikationen fehlte jegliche HAMA-Bildung, lediglich in einem Fall kann es nach Zweitapplikation zum fraglichen Auftreten dieser Antikörper.

Das seltene Auftreten von HAMAs kann man mit dem geringen allergenen Potential der monoklonalen Antikörperfragmente begründen. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die niedrige murine Proteinmenge von 0,1-0,5 mg, die für die Leukozyten-Szintigraphie eingesetzt wird. Bei keiner der von uns durchgeführten Untersuchungen kam es zu Nebenwirkungen bzw. anaphylaktischen Reaktionen. Bekannt ist, dass es bei Patienten mit schon vorhandenen HAMA-Titern zu keiner weiteren Erhöhung des HAMA-Spiegels nach intravenöser Applikation des Antikörperfragments kam, obwohl Patienten, die bereits mit kompletten monoklonalen Mausantikörpern in Kontakt waren, zur Ausbildung erhöhter HAMA-Titer neigen (Becker 1994, Becker 1996). Anaphylaktische oder andere Überempfindlichkeitsreaktion können prinzipiell bei jeder Verabreichung von Fremdproteinen auftreten. In einer größeren Multizenterstudie wurden jedoch bei Verwendung von Tc-99m-Sulesomab keine Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet (Becker 1996).

Die häufigste unerwünschte Wirkung, die während der Zulassungsstudien für Tc-99m-Sulesomab beobachtet wurde, waren 24 Stunden nach der Injektion geringfügige abnehmende, jedoch noch normwertige Leukozyten- und Neutrophilenzahlen. Diese Beobachtung hat jedoch keinen Krankheitswert (EMA 1997). Dazu passt die in unserem Kollektiv fehlende klinisch fassbare Reaktion auf die Antikörpergabe im Rahmen der Untersuchung.

Die mit der Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-Sulesomab verbundene Strahlenexposition liegt für einen 70 kg schweren Erwachsenen bei einer applizierten Aktivität von 750 MBq bei 7,7 mSv (EMA 1997). Das entspricht damit dem 3,7-fachen der mittleren natürlichen jährlichen Exposition in Deutschland (2,1 mSv/a). Das damit verbundene stochastische Risiko ist

vernachlässigbar gering und angesichts der wesentlichen medizinischen Bedeutung der Untersuchung ärztlich vertretbar.

5.5 LIMITATIONEN

Visuelle Beurteilung versus semiquantitative Analyse

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphien durch visuelle geblindete Befundung zweier erfahrener Nuklearmediziner. Da es sich um eine retrospektive Auswertung handelt, konnte das Bildmaterial ausschließlich anhand der archivierten Filmdokumentationen ausgewertet werden. Die semiquantitative Analyse über die regionengestützte Messung von Impulsratendichten innerhalb von „Regions of interest“ (ROIs), wie sie von anderen Arbeitsgruppen publiziert wurde, konnte wegen der fehlenden digitalen Archivierung der Szintigraphien nicht nachträglich erfolgen. Allerdings sind die anderweitig publizierten Ergebnisse der semiquantitativen Analyse teilweise widersprüchlich, da keine Sicherheit über das anzuwendende Kriterium zur exakten Differenzierung zwischen septischen und aseptischen Prozessen besteht (Boubaker 1995, Klett 2001). Im Vergleich der quantitativen Auswertung gegenüber der visuellen Beurteilung berichteten Klett und Mitarbeiter, dass die quantitative Analyse der Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-markierten Anti-Granulozyten-Antikörpern (MAK BW 250/183) eine höhere Genauigkeit bezüglich des Vorliegens einer septischen Prothesenlockerung aufweist als die visuelle Beurteilung (Klett 2001). Sie beobachteten eine Sensitivität von 100% bei der quantitativen Auswertung gegenüber 86% bei der visuellen Auswertung sowie eine Spezifität von 93% gegenüber 57%, PPV von 93% gegenüber 67% und NPV von 100% gegenüber 80%. Die prospektive Evaluation dieses Kriteriums (Anstieg der Anreicherungsintensität im zeitlichen Verlauf) steht auch heute noch aus.

Bei Boubaker erfolgte die Auswertung in einer ähnlichen Studie wie bei Klett et al. ebenso quantitativ (Boubaker 1995). Dabei fanden sich mit einer Sensitivität von 67%, einer Spezifität von 75%, einem PPV von 33% und einem NPV von 92% deutlich schlechtere Werte als bei Klett und Mitarbeiter. Bezüglich der größeren Zahl an falsch positiven Ergebnissen besteht eine mögliche Erklärung darin, dass bei der Arbeit von Boubaker keinen Grenzwert für die

Aktivitätszunahme anwendete, sondern jegliche Aktivitätszunahme als Zeichen einer Infektion wertete.

Zuverlässigkeit der Vergleichsbefunde

Grundsätzlich besteht eine Restunsicherheit in der Diagnosesicherung. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Zuordnung in die Kategorien „septisch“ und „aseptisch“ über die fachärztliche Beurteilung aller zur Verfügung stehenden klinischen Daten durch erfahrene Orthopäden. Andere Arbeitsgruppen verwenden mehrstufige Skalen, um die Wahrscheinlichkeit einer Infektion zu quantifizieren (Zimmerli 1995). Dabei werden die Parameter Schmerzsymptomatik, Lokalbefund, Fieber, Laborwerte und Röntgen-Befund zusammengefasst. Wegen des retrospektiven Studiendesigns der vorliegenden Arbeit war die Erfassung dieses klinischen Zimmerli-Scores nachträglich nicht möglich. Andererseits konnte hier in 72% der Fälle eine sichere Diagnose aufgrund von histologischen und mikrobiologischen Befunden etabliert werden. Daher ist die Zuordnung in septische und aseptische Veränderungen verlässlich. Außerdem weiß man, dass der Vergleich mittels des Zimmerli-Score bei Patienten mit rheumatoider Arthritis als Grunderkrankung oder mit zeitgleich bestehenden entzündlichen Herden außerhalb des zu beurteilenden Gelenkes zu fehlerhaften, unspezifischen Einstufungen führen kann (Ivancevic 2002).

Als weitere denkbare Ursache für die seltenen falsch negativen Befunde kommt möglicherweise der in einigen Fällen große zeitliche Abstand zwischen Leukozyten-Szintigraphie und Diagnosesicherung, sowie Art der Diagnosesicherung und der Vergleichsparameter in Frage. Hier besteht die Möglichkeit, dass sich eine nachweisbare Infektion erst nach der Leukozyten-Szintigraphie entwickelt hat.

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Leukozyten-Szintigraphie mit Tc-99m-markierten Antikörperfragmenten ist eine risikoarme nicht-invasive Untersuchung. Septische Gelenkprozesse werden bei negativem Befund mit hoher Sicherheit (90%) ausgeschlossen. Ein positiver Befund in der Leukozyten-Szintigraphie ist allerdings nicht beweisend für einen Gelenkinfekt und Bedarf weitere Abklärung. Der hohe negative prädiktive Wert (92%) erlaubt es, bei unauffälliger Leukozyten-Szintigraphie mit hinreichender Sicherheit einen septischen Gelenkprozess auszuschließen. Da falsch negative Befunde stets im Zusammenhang mit einer Antibiose zum Zeitpunkt der Leukozyten-Szintigraphie auftraten, sollte diese Untersuchung möglichst vor Beginn der Antibiotikatherapie durchgeführt werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Al-Sheikh W, Sfakianakis GN, Mnaymneh W, Hourani M, Heal A, Duncan RC, Burnett A, Ashkar FS, Serafini AN (1985) Subacute and chronic bone infections: diagnosis using In-111, Ga-67 and Tc-99m MDP bone scintigraphy, and radiography. *Radiology* 155:501-506
2. Becker W, Bair J, Behr T, Repp R, Streckenbach H, Beck H, Gramatzki M, Winship MJ, Goldenberg DM, Wolf F (1994) Detection of soft-tissue infections and osteomyelitis using a technetium-99m-labeled anti-granulocyte monoclonal antibody fragment. *J Nucl Med* 35:1436-1443
3. Becker W, Palestro CJ, Winship J, Feld T, Pinsky CM, Wolf F, Goldenberg DM (1996) Rapid imaging of infections with a monoclonal antibody fragment (LeukoScan). *Clin Orthop Relat Res*:263-272
4. Becker W (1999a) Leitlinien für die Indium-111-Oxin-Leukozyten-Szintigraphie bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen. *Nuklearmedizin* 38:244-246
5. Becker W (1999b) Leitlinie für die Tc-99m-HMPAO-Leukozytenszintigraphie bei entzündlichen oder infektiösen Erkrankungen. *Nuklearmedizin* 38:240-242
6. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, Osmon DR (1998) Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis* 27:1247-1254
7. Berberich R, Hennes P, Alexander C (1992) Entzündungsnachweis und HAMA-Bildung nach Applikation des monoklonalen Antikorpers BW 250/183. *Nuklearmedizin* 31:70-73
8. Boubaker A, Delaloye AB, Blanc CH, Dutoit M, Leyvraz PF, Delaloye B (1995) Immunoscintigraphy with antigranulocyte monoclonal antibodies for the diagnosis of septic loosening of hip prostheses. *Eur J Nucl Med* 22:139-147
9. Collier BD, Jr., Fogelman I, Brown ML (1993) Bone scintigraphy: Part 2. Orthopedic bone scanning. *J Nucl Med* 34:2241-2246
10. Cremerius U, Mumme T, Reinartz P, Wirtz D, Niethard FU, Büll U (2003) Analyse des (18)F-FDG Speichermusters in der PET zur Diagnostik von septischer und aseptischer Lockerung bei Totalendoprothesen des Hüftgelenks. *Nuklearmedizin* 42:234-239
11. Datz FL, Thorne DA (1986) Effect of antibiotic therapy on the sensitivity of indium-111-labeled leukocyte scans. *J Nucl Med* 27:1849-1853
12. De Schrijver M, Streule K, Senekowitsch R, Fridrich R (1987) Scintigraphy of inflammation with nanometer-sized colloidal tracers. *Nucl Med Commun* 8:895-908

13. Devillers A, Garin E, Polard JL, Poirier JY, Arvieux C, Girault S, Moisan A, Bourguet P (2000) Comparison of Tc-99m-labelled antileukocyte fragment Fab' and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy in the diagnosis of bone and joint infections: a prospective study. *Nucl Med Commun* 21:747-753
14. Dumarey N, Egrise D, Blocklet D, Stallenberg B, Remmelink M, del Marmol V, Van Simaey G, Jacobs F, Goldman S (2006) Imaging infection with 18F-FDG-labeled leukocyte PET/CT: initial experience in 21 patients. *J Nucl Med* 47:625-632
15. EMEA (1997) LeukoScan European Public Assessment Report CPMP/909/96. Europeans Medicine Agency
16. Falcieri E, Vaudaux P, Huggler E, Lew D, Waldvogel F (1987) Role of bacterial exopolymers and host factors on adherence and phagocytosis of *Staphylococcus aureus* in foreign body infection. *J Infect Dis* 155:524-531
17. Goitz HT, Goitz RJ, Watson JT, Schurman JR, 2nd, Roth HJ (1996) Orthopedic implants: a guide to radiographic analysis. *Curr Probl Diagn Radiol* 25:109-168
18. Gratz S, Becker W (2000) Nuklearmedizinische Untersuchungsmöglichkeiten bei Erkrankungen des Skelettsystems. *Radiologe* 40:953-962
19. Hakki S, Harwood SJ, Morrissey MA, Camblin JG, Laven DL, Webster WB, Jr. (1997) Comparative study of monoclonal antibody scan in diagnosing orthopaedic infection. *Clin Orthop Relat Res*:275-285
20. Hirakawa K, Jacobs JJ, Urban R, Saito T (2004) Mechanisms of failure of total hip replacements: lessons learned from retrieval studies. *Clin Orthop Relat Res*:10-17
21. Hotze A, Bockisch A, Ruther M, Biersack HJ (1988) [Comparison of 99m Tc-HMPAO-labeled leukocytes and 99m Tc-nanocolloid in osteomyelitis]. *Nuklearmedizin* 27:63-65
22. Ivancevic V, Perka C, Hasart O, Sandrock D, Munz DL (2002) Imaging of low-grade bone infection with a technetium-99m labelled monoclonal anti-NCA-90 Fab' fragment in patients with previous joint surgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:547-551
23. Iyengar KP, Vinjamuri S (2005) Role of 99mTc Sulesomab in the diagnosis of prosthetic joint infections. *Nucl Med Commun* 26:489-496
24. Jessup JM, Kim JC, Thomas P, Ishii S, Ford R, Shively JE, Durbin H, Stanners CP, Fuks A, Zhou H, et al. (1993) Adhesion to carcinoembryonic antigen by human colorectal carcinoma cells involves at least two epitopes. *Int J Cancer* 55:262-268
25. Joseph K, Hoffken H, Bosslet K, Schorlemmer HU (1988) In vivo labelling of granulocytes with 99mTc anti-NCA monoclonal antibodies for imaging inflammation. *Eur J Nucl Med* 14:367-373

26. Kaisidis A, Megas P, Apostolopoulos D, Spiridonidis T, Koumoundourou D, Zouboulis P, Lambiris E, Vassilakos P (2005) Diagnose septischer Hüftprothesenlockerung via LeukoScan. SPECT-Scan mit 99mTc-markierten monoklonalen Antikörpern. *Orthopäde* 34:462-469
27. Kirsch CM (1999) Leitlinie für die Gallium-Szintigraphie bei malignen Erkrankungen. *Nuklearmedizin* 38:265-266
28. Klett R, Steiner D, Puille M, Khalisi A, Matter HP, Sturz H, Bauer R (2001) Antigranulozytenszintigraphie bei septischer Hüft-Endoprothesen-Lockerung: Einfluss unterschiedlicher Auswertemethoden. *Nuklearmedizin* 40:75-79
29. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR (1999) Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 27:97-132; quiz 133-134; discussion 196
30. Nagel G, Grunert F (1995) From genes to proteins: the nonspecific cross-reacting antigens. *Tumour Biol* 16:17-22
31. Oyen WJ, Claessens RA, van Horn JR, van der Meer JW, Corstens FH (1990) Scintigraphic detection of bone and joint infections with indium-111-labeled nonspecific polyclonal human immunoglobulin G. *J Nucl Med* 31:403-412
32. Palestro CJ, Torres MA (1997) Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med* 27:334-345
33. Peters AM, Danpure HJ, Osman S, Hawker RJ, Henderson BL, Hodgson HJ, Kelly JD, Neirinckx RD, Lavender JP (1986) Clinical experience with 99mTc-hexamethylpropylene-amineoxime for labelling leucocytes and imaging inflammation. *Lancet* 2:946-949
34. Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, Cremerius U, Wirtz DC, Schaefer WM, Niethard FU, Buell U (2005) Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty: positron-emission tomography versus triple-phase bone scanning. *J Bone Joint Surg Br* 87:465-470
35. Rini JN, Palestro CJ (2006) Imaging of infection and inflammation with 18F-FDG-labeled leukocytes. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 50:143-146
36. Rojas-Burke J (1992) Health officials reacting to infection mishaps. *J Nucl Med* 33:13N-27N
37. Ryan PJ (2002) Leukoscan for orthopaedic imaging in clinical practice. *Nucl Med Commun* 23:707-714
38. Schauwecker DS, Park HM, Mock BH, Burt RW, Kernick CB, Ruoff AC, 3rd, Sinn HJ, Wellman HN (1984) Evaluation of complicating osteomyelitis with Tc-99m MDP, In-111 granulocytes, and Ga-67 citrate. *J Nucl Med* 25:849-853
39. Segal AW, Arnot RN, Thakur ML, Lavender JP (1976) Indium-111-labelled leucocytes for localisation of abscesses. *Lancet* 2:1056-1058

40. Sfakianakis GN, DeLand FH (1982) Radioimmunodiagnosis and radioimmunotherapy, 1982. *J Nucl Med* 23:840-850
41. Sinzinger H, Granegger S (1988) The effect of various antibiotics on the labelling efficiency of human white blood cells with ¹¹¹In-oxine. *Nucl Med Commun* 9:597-601
42. Sofka CM, Potter HG (2002) MR imaging of joint arthroplasty. *Semin Musculoskelet Radiol* 6:79-85
43. Staab EV, McCartney WH (1978) Role of gallium 67 in inflammatory disease. *Semin Nucl Med* 8:219-234
44. Steckelberg J, Osmon D (1994) Prosthetic joint infections. In: Bisno A, Waldvogel FA (eds) *Infections associated with indwelling medical devices*. American Society of Microbiology, Washington, p 259-290
45. Steckelberg JM, Osmon DR (2000) Prosthetic joint infections. In: Bisno AL, Waldvogel FA (eds) *Infections associated with medical devices* (3rd edn.). American Society of Microbiology, Washington, DC, p 173-209
46. Steinsträsser A, Oberhausen E (1996) Granulocyte labelling kit BW 250/183--results of the European multicenter trial. *Nuklearmedizin* 35:1-11
47. Vaudaux PE, Zulian G, Huggler E, Waldvogel FA (1985) Attachment of *Staphylococcus aureus* to polymethylmethacrylate increases its resistance to phagocytosis in foreign body infection. *Infect Immun* 50:472-477
48. Widmer AF (2001) New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis* 33 Suppl 2:S94-106
49. Wilde AH (1993) Management of infected knee and hip prostheses. *Curr Opin Rheumatol* 5:317-321
50. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE (1982) Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis* 146:487-497
51. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA (1984) Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 73:1191-1200
52. Zimmerli W (1995) Die Rolle der Antibiotika in der Behandlung der infizierten Gelenkprothesen. *Orthopäde* 24:308-313
53. Zimmerli W, Ochsner PE (2003) Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection* 31:99-108
54. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE (2004) Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 351:1645-1654

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Typen von Protheseninfektionen nach Zimmerli (1995).....	8
Tabelle 2: Berechnung der diagnostischen Testparameter	16
Tabelle 3: Prävalenz septischer Erkrankungen in den Subkollektiven	17
Tabelle 4: Häufigkeit nachgewiesener Keime in septischen Gelenkerkrankungen	17
Tabelle 5: Vierfeldertafel der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie von vermuteten Gelenkinfektionen bzw. septischen Prothesenlockerung im Gesamtkollektiv	26
Tabelle 6: Diagnostische Testparameter der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Verdacht auf Gelenkinfektionen bzw. septische Prothesenlockerung im Gesamtkollektiv	26
Tabelle 7: Vierfeldertafel der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie von vermuteten Gelenkinfektionen bzw. septischen Prothesenlockerung bei Patienten mit Hüftgelenkerkrankungen	27
Tabelle 8: Diagnostische Testparameter der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Verdacht auf Gelenkinfektionen bzw. septische Prothesenlockerung bei Patienten mit Hüftgelenkerkrankungen	27
Tabelle 9: Vierfeldertafel der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf septische Hüftgelenk-Prothesenlockerung	28
Tabelle 10: Diagnostische Testparameter der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf septische Hüftgelenk-Prothesenlockerung	28
Tabelle 11: Vierfeldertafel der visuellen Beurteilung der Leukozyten- Szintigraphie von vermuteten Gelenkinfektionen bzw. septischen Prothesenlockerung bei Patienten mit Kniegelenkerkrankungen	29
Tabelle 12: Diagnostische Testparameter der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Verdacht auf Gelenkinfektionen bzw. septische Prothesenlockerung bei Patienten mit Kniegelenkerkrankungen	29
Tabelle 13: Vierfeldertafel der visuellen Beurteilung der Leukozyten- Szintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf septische Kniegelenk- Prothesenlockerung	30
Tabelle 14: Diagnostische Testparameter der visuellen Beurteilung der Leukozyten-Szintigraphie bei Patienten mit Verdacht auf septische Kniegelenk-Prothesenlockerung	30
Tabelle 15: Literaturdaten zur Leukozyten-Szintigraphie mittels Tc-99m- Sulesomab	33

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Fallbeispiel mit einer richtig positiven Leukozyten-Szintigraphie .	19
Abbildung 2: Fallbeispiel mit einer falsch positiven Leukozyten-Szintigraphie .	21
Abbildung 3: Fallbeispiel mit einer richtig negativen Leukozyten-Szintigraphie	22
Abbildung 4: Fallbeispiel mit falsch negativer Leukozyten-Szintigraphie.....	24
Abbildung 5: Pathologische Verteilung des Tc-99m-Sulesomab nach vorausgegangener Entzündungsdiagnostik mit einem Tc-99m-markierten kompletten Antikörper	25

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

95%CI	95%-Konfidenzintervall
AK	Antikörper
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomographie
DPD	Diphosphonopropandicarboxylsäure
E	Endoprothese
Fab'	Fab'- Fragment eines kompletten Antikörpers
Fc	Terminales Ende eines kompletten Antikörpers
FDG	F-18-Fluorodesoxyglukose
FN	Falsch negativ
FP	Falsch positiv
G	Gelenke
HAMA	Humane Anti-Maus-Antikörper
HMPAO	Hexamethylpropylen-Aminoxim
HSA	Humanserumalbumin
K	Knochen mit Osteomyelitis
KST	Kernspinresonanz-Tomographie
LEAP	"low energy all purpose"
MAK	Monoklonale Antikörper
MDP	Methylendiphosphonat
MW	Mittelwert
NCA	Non specific cross reacting antigen
NPV	Negativer prädiktiver Wert
OP	Operation
p.i.	post injectionem
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPV	Positiver prädiktiver Wert
Präv	Prävalenz
RES	Retikuloendotheliales System
RN	Richtig negativ
ROI	„region of interest“
RP	Richtig positiv
SD	Standardabweichung
Sens	Sensitivität
SPECT	„Single photon emission computed tomography“
Spez	Spezifität
TEP	Totale Endoprothese
W	Weichteile

11 DANKSAGUNGEN

Diese Dissertationsarbeit entstand anfänglich während meiner Famulatur in der Klinik für Nuklearmedizin. Mein Dank gilt allen, die zum Fortgang und Abschluss der Arbeit beigetragen haben.

Zu allererst danke ich Herrn Professor Dr. Dr. C.-M. Kirsch für die Überlassung des wissenschaftlichen Themas. Weiterhin bedanke ich mich ganz herzlich bei seinem Leitenden Oberarzt Herrn PD Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig, der für mich ein ausgezeichneter Lehrer und Vorbild ist, für seine geduldige Betreuung sowie für seine unzähligen Korrekturen und Revisionen.

Herrn Professor Dr. med. D. Kohn (Orthopädische Klinik und Poliklinik) und seinem Oberarzt Herrn Dr. Jens Kelm danke ich für die wissenschaftliche Zusammenarbeit. Nicht weniger bedanke ich mich bei seinem ehemaligen Assistenzarzt Herrn Dr. med. Pöhlemann, der mir beim Zusammentragen der klinischen Vergleichsbefunde behilflich war.

Weiterhin gilt mein Dank den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin insbesondere OA Dr. med. Adel El-Jamal.

Bei Herrn Prof. Dr. Püschel (Institut für Pathologie) bedanke ich mich für die Kooperation bei der Auswertung der histologischen Befunde.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau und meinen Kindern für Ihre Unterstützung.

12 LEBENSLAUF

05.08.1975	geboren in Irbid/ Jordanien
1981 – 1991	Grundschule Bushra/ Jordanien
1991 – 1993	Gymnasium in Irbid/ Jordanien, Abitur
1993 – 1994	Beginn des Studiums als Ingenieur für Bauwesen an der „Science and Technology“ Universität in Irbid/ Jordanien
03/1994	Einreise in die Bundesrepublik Deutschland
03/1994 – 06/1995	Deutschkurs und Studienkolleg an der Universität des Saarlandes
06/1995	Eignungsprüfung für ausländische Studienbewerber für die Aufnahme an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland
10/1995	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes in Homburg
03/1999	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
03/2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
09/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/2002 – 09/2003	Praktisches Jahr an den Universitätskliniken des Saarlandes, Wahlfach „Diagnostische Radiologie“
11/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
08/2003	Eheschließung mit meiner Frau Susanne Recktenwald-Jaradat
seit 02/2004	Assistenzarzt am St. Josef Krankenhaus/ Abteilung für Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie in Neunkirchen (Direktor: Dr. med. J. Krätzer)
11/2005	Geburt unseres Sohnes Junis Jaradat
07/2007	Geburt unseres Sohnes Malek Jaradat